

ANNEE 1937

THÈSE

N° 283

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Aminollah MESBAH

Né le 19 Mai 1905, à TÉHÉRAN (Iran)

**Cytologie de l'hypophyse antérieure
et diabètes cliniques et expérimentaux**

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée
et du Service du Professeur Fiessinger à l'Hôpital Necker

Président . M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1937

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Aminollah MESBAH

Né le 19 Mai 1905, à TÉHÉRAN (Iran)

Cytologie de l'hypophyse antérieure et diabètes cliniques et expérimentaux

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée
et du Service du Professeur Fiessinger à l'Hôpital Necker

Président . M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

I. — Professeurs

	MM
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	ÉRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	THIÉNEAL
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maur. VILLARET
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	Marcel LABBÉ
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOUTET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAI
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MCLOU.
	OLIVIER
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM		MM
AMELINE.....	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES
BENARD Henri	Pathologie médicale	DE GENNES... Pathologie chirurgicale
BERNARD Et... ..	Pathologie médicale.	GAYET
BESANÇON (J.)	Hydrologie.	GAYET
BOULIN	Pathologie médicale	GAYET
BULLIARD	Histologie.	GAYET
CATHALA	Pathologie médicale.	GAYET
CHEVALLIER	Pathologie médicale	GAYET
COSTE	Pathologie médicale.	GAYET
DCGNON	Physique.	GAYET
FEY	Urologie.	GAYET
FUNCK		GAYET
BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	GAYET
GALLIARD	Parasitologie.	GAYET
GASTINEL	Bactériologie.	GAYET

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{lle} J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT.....	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) .	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT.....	Physiologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS....	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale	
AUBERTIN		
BRULE		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR.....		
LIAN		
PASTEUR-		
VALLERY-RADOT		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCC		
CADENAT		
GATELLIER ...		
HEITZ-BOYER ..		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		
ECALLE		
LE LORIER	} Clinique obstétricale	
LEVY-SOLAL ..		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé ...	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées, comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE AUGUSTE SOUVERAIN, SA MAJESTÉ IMPÉRIALE
REZA SCHAH PAHLAVI

Hommage de notre profonde grati-
tude et de notre respectueuse vénéra-
tion.

A MON PERE ET A MA MERE

Bien faible témoignage de mon profond amour filial et de mon infinie reconnaissance.

A MES FRERES ET A MES SŒURS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR N. FIESSINGER

*Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée
à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Necker*

Qui nous a fait le grand honneur de nous accueillir dans son laboratoire de pathologie expérimentale et comparée et dans son service à l'Hôpital Necker.

Il nous a inspiré ce travail et n'a jamais cessé de nous prodiguer ses précieux enseignements.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance pour la sollicitude dont il nous a entouré pendant notre séjour dans son service, et l'assurance de notre profonde et respectueuse admiration.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE TOULOUSE
ET DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENARD
Chef de Travaux Pratiques de la Pathologie Expérimentale

A MONSIEUR LE DOCTEUR MERKLEN

En témoignage de ma sincère gratitude.

A TOUS MES CAMARADES DU LABORATOIRE
ET DE L'HOPITAL NECKER

Cytologie de l'hypophyse antérieure et diabète cliniques et expérimentaux

AVANT-PROPOS

En 1934, vers la fin de mes études à la Faculté de Médecine de Paris, je reçus une lettre de l'Office scolaire des Etudiants Iraniens, me disant qu'il fallait me préparer en vue de l'enseignement dans la Faculté de Médecine de Téhéran, dans les laboratoires de physiologie ou de médecine expérimentale.

C'est ainsi que je me rendis au laboratoire de la pathologie expérimentale et comparée, chez le Professeur FIESSINGER, qui voulut bien, avec l'extrême amabilité qui lui est propre, m'accepter pour travailler dans son laboratoire.

Je passai les dernières semaines de l'année scolaire de 1934 à me familiariser et m'habituer aux expériences de laboratoire. L'année suivante — grâce au bon enseignement de M. le Docteur MERKLEN — je commençai à apprendre la technique de physiologie expérimentale. D'autre part, mon maître, le Professeur FIESSINGER me proposa d'apprendre la technique histologique pour en faire une étude histologique sur l'hypophyse des chiens diabétiques.

Grâce à Mlle TROISOULE, laborantine de l'hôpital Necker, au service du Professeur FIESSINGER, j'appris donc la technique histologique nécessaire pour ces études.

Au fur et à mesure, nous prélevâmes, dans les labo-

ratoires de médecine expérimentale et comparée, les hypophyses de chiens normaux, sacrifiés pour diverses expériences, ainsi que les hypophyses des chiens dépancréatés, pour ce but.

Après un an et demi, nous réussîmes à réunir un certain nombre de coupes histologiques de l'hypophyse normale et pathologique, et, à l'aide de précieux renseignements de mon maître, le Professeur FRIESINGER, notre étude devint de plus en plus intéressante. Nous fîmes autour de cette question une assez importante bibliographie étrangère autant que française. Avec la permission de mon maître, je pris ce sujet pour ma thèse de doctorat.

PROPOS

L'idée de la sécrétion interne est née avec Claude BERNARD, en 1859. En découvrant la fonction glyco-génique du foie, ce grand physiologiste décrivit, à côté des glandes à sécrétion externe, celles à sécrétion interne. Le foie, dit-il, est une glande à sécrétion interne dont le produit, au lieu d'être déversé à l'extérieur, est transmis directement dans le sang. Il attribue également ce rôle, si important, aux glandes thyroïdes, aux surrénales, et à la rate. BROWN-SEQUARD, ensuite, fut le premier qui, par l'expérimentation, montra l'existence des glandes endocrines. L'endocrinologie fut fondée. Depuis, un nombre important d'expérimentateurs donnèrent une telle ampleur à cette branche que, malgré sa récente naissance, il y a aujourd'hui, peu de questions physiologiques que l'on peut traiter sans parler de glandes à sécrétion interne. Suivant un terme général, ce rôle de la sécrétion interne peut être attribué à tout l'organisme, c'est-à-dire que, chaque cellule élabore des sécrétions internes, mais certains tissus, en raison de leur structure glandulaire, jouent tout particulièrement ce rôle si important pour l'organisme.

Plus on avance dans le domaine biologique, plus on reconnaît l'importance de ces produits de sécrétion : hormones, hormozones et chalones, qui viennent remplacer, si l'on peut ainsi dire, certains rôles attribués jusqu'alors au système nerveux.

Le système nerveux lui-même n'agit-il pas sur les

organes qu'il commande par l'intermédiaire d'une substance chimique, analogue à un processus humoral ?

En effet, les expériences de LANGLEY, celles de BERTH, LUCAS, montrent fort bien l'existence d'une substance intermédiaire, entre le nerf moteur et le muscle qui déclenche le mouvement.

Les glandes endocrines sont très éloignées les unes des autres ; cependant, par un processus humoral elles sont étrangement reliées ensemble, de telle sorte que suractivité ou insuffisance de l'une exerce fatalement un effet sur les autres.

La glande qui est le sujet de notre discussion, l'hypophyse, semble être le gouvernail des autres.

Différents auteurs, en effet, lui ont attribué de nombreux produits de sécrétion, et chacun d'eux exerce un effet stimulateur ou inhibiteur sur ces différentes glandes.

Il est donc logique de faire intervenir le rôle de l'hypophyse dans des cas pathologiques, propres à chacune des glandes endocrines.

Basés sur cette idée, nous avons commencé à étudier, au cours du diabète expérimental chez le chien, les perturbations histologiques de l'hypophyse. Plus tard, pour mieux éclaircir la question et connaître la cause de l'hyperactivité que nous avons constatée dans l'hypophyse antérieure, nous avons étendu le domaine de nos recherches, et étudié l'histologie de l'hypophyse, non seulement au cours du diabète expérimental, mais après l'ablation des autres glandes endocrines.

Enfin, à ces études histologiques, nous crûmes utile d'ajouter quelques observations cliniques pour montrer que les expériences de laboratoire étaient en concordance avec la clinique humaine.

CHAPITRE PREMIER

LE ROLE DE L'HYPOPHYSE ANTERIEURE DANS LE METABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

Lorsque PIERRE-MARIE fit connaître l'acromégalie, il remarqua, avec juste raison, la glycosurie hypophysaire. Mais, si l'acromégalie accompagne quelquefois la glycosurie, il n'en est pas ainsi pour la plupart des cas. En effet, d'après la dernière statistique la plus étendue, on ne rencontre la glycosurie que dans un tiers des cas.

Cependant une telle fréquence de diabète chez l'acromégale nous empêche de croire à un trouble concomitant du pancréas et de l'hypophyse.

Comment peut-on donc expliquer cette glycosurie ? La question est restée obscure assez longtemps. Deux théories se sont formées :

La THÉORIE HYPOPHYSIAIRE qui attribue une action directe de l'hypophyse sur le taux de glycose du sang.

La THÉORIE DIENCÉPHALIQUE.

Les intéressantes recherches de CAMUS et ROUSSY, montrèrent l'existence d'un centre régulateur de métabolisme des hydrates de carbone au voisinage du tuber cinereum. L'altération des noyaux paraventriculaires, à la suite de piqûre diabétique de Claude BERNARD, d'une part (LÉVY et DRESEL) et l'existence d'altération de la région tubérienne dans quelques

cas de diabète humain, d'autre part (URECHIA, NITZESCU, L'HERMITTE, NICOLESCO), semblent expliquer le diabète chez les acromégales.

La question cependant resta insoluble sur plusieurs points.

Lorsque le diabète accompagne l'acromégalie, on trouve presque toujours un adénome d'origine des cellules acidophiles, même quand l'adénome est peu volumineux ; tandis que dans les adénomes de cellules chromophobes le diabète n'accompagne que très rarement l'acromégalie (CUSHING et DAVIDOFF).

L'expérimentation, d'autre part, montre un effet direct de la glande pituitaire.

L'hypophysectomie et tolérance aux hydrates de carbone

CROWE, CUSHING et HOMAN, en 1910, reportèrent que l'enlèvement complet de l'entière glande ou du lobe antérieur seulement, provoquait chez l'animal une cachexie particulière qu'il appela « cachexie hypophysaire ». L'année suivante, GOETSCH, CUSHING et JACOBSON, montrèrent que l'enlèvement de la glande pituitaire augmentait chez l'animal la tolérance aux hydrates de carbone.

CAMUS et ROUSSY, en 1923, prétendirent que ces troubles, comme la cachexie hypophysaire (décrite par d'autres, comme étant la conséquence de l'hypophysectomie) n'était due qu'à la blessure de l'hypotalamus, faite au cours de l'opération. Enfin, en 1925, les travaux de R. COLLIN montrent une synergie fonctionnelle entre l'hypophyse et le centre nerveux voisin.

D'autre part, les travaux de HOUSSAY et de ses col-

laborateurs à l'Institut de physiologie de Buenos-Aires ont donné une grande lumière à cette question.

HOUSSAY commença ses expériences avec les crapauds sud-américains *Bufo-Arenarum*, chez lesquels l'hypophysectomie est le plus facile.

Il constata que : 1° l'ablation du pancréas chez cet animal produisait un diabète grave ; mais que si l'extirpation du pancréas était accompagnée de l'ablation de l'hypophyse, ou seulement de son lobe glandulaire, le diabète qui apparaissait était plus léger. Il pouvait même manquer totalement. .

2° Si, chez ces animaux dépancréatés et hypophysectomisés on implantait le lobe glandulaire de l'hypophyse, on constatait l'apparition du diabète intense comme chez les animaux dépancréatés pourvus de glande pituitaire.

HOUSSAY n'hésita pas à répéter ces expériences sur d'autres animaux plus perfectionnés : chez les mammifères, le chien, par exemple. Il remarqua que la glycémie du chien, privé du pancréas oscillait autour de 3 p. 1.000.

Tandis que, les chiens sans thyroïde et sans pancréas présentaient le même taux de glycémie, les chiens sans hypophyse et sans pancréas présentent toujours une glycémie moindre que 3 gr. par litre.

Les chiens sans pancréas, avec hypophyse, éliminent 2 à 4 gr. de sucre par kilo en 24 heures, alors que les chiens sans pancréas et sans hypophyse éliminent 0 gr. 55 par kilo du poids de l'animal, en vingt-quatre heures. Le jeûne fait baisser ou disparaître complètement la glycosurie. La survie, chez ces animaux, est augmentée relativement, par rapport aux chiens seulement dépancréatés.

Toutes ces expériences mettent en évidence l'important rôle humoral de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone, mais quel est le rôle

du tuber ? HOUSSAY a également montré que la lésion du lobe infundibulaire atténuait le diabète pancréatique, mais que, si on implantait le lobe glandulaire d'hypophyse sous la peau de crapaud à tuber lésé, un intense diabète se produisait.

D'autre part, il a montré que, si on enlevait chez cet animal pancréatectomisé toute la partie de l'encéphale, derrière l'hypophyse, aucune diminution ne se produisait dans le diabète pancréatique. Ceci montre le rôle de la région tubérienne dans le métabolisme des hydrates de carbone, et tout se passe comme si cette région inhibait la fonction glycorégulatrice de la glande pituitaire. C'est ainsi que fut créée la théorie diencéphalo-pituitaire.

L'effet des injections des extraits hypophysaires

De nombreux expérimentateurs ont travaillé, en France, sur ce sujet. CLAUDE et BAUDOUIN ont montré, en 1912, que l'on peut produire chez l'homme, une glycosurie expérimentale, par des injections répétées d'extrait antéhypophysaire, à condition que le sujet ainsi traité soit suffisamment alimenté. Cependant, cette glycosurie n'apparaît pas obligatoirement.

Par contre, la glycosurie apparaît avec intensité, à la suite d'injections antéhypophysaires, chez les sujets atteints de diabète même très faible, soit que le sucre passe ou non dans l'urine. Ces recherches de même ordre ont été faites chez les animaux, ce qui a donné le même résultat. (Thèse de Paris, DUNAN.)

En 1916, ROBERTSON prépara une substance de lobe antérieur de l'hypophyse, qu'il a appelé « tetheline ».

CUSHING et JACOBSON montrèrent que, tandis que l'hypophysectomie augmentait la tolérance aux hy-

drates de carbone chez les chiens normaux et surtout diabétiques, l'extrait de glande réduisait la tolérance aux glucides.

On sait qu'une injection I. V. de glucose chez un chien normal fait monter la glycémie qui n'est pas durable ; le taux de sucre dans le sang redevient normal rapidement. Le quotient respiratoire monte. Nous pouvons donc conclure que les animaux ainsi travaillés consomment bien le sucre injecté. Par contre, si chez le chien, ayant préalablement reçu l'extrait hypophysaire, on fait une injection I. V. de glucose, la glycémie monte davantage et se prolonge surtout beaucoup plus que chez les chiens normaux ; le quotient respiratoire ne monte pas, ce qui montre que ces chiens ne peuvent utiliser leur sucre sanguin.

Si on continue à injecter l'extrait hypophysaire, les corps cétoniques apparaissent dans l'urine, et on peut arriver à avoir un coma diabétique. En somme, les injections d'extraits antéhypophysaires provoquent des syndromes diabétiques, avec la seule différence qu'ils sont relativement insulino-résistants ; le jeûne abaisse beaucoup plus rapidement la dose du sucre sanguin.

Le mécanisme de l'influence hyperglycémiant de l'hypophyse antérieure

Si tous les expérimentateurs sont d'accord sur l'effet hyperglycémiant de l'hypophyse, il n'en est pas ainsi en ce qui concerne le mécanisme de cette hormone.

Tandis que certains, comme HOUSSAY, affirment, d'après les expériences sur divers animaux, qu'un principe hyperglycémiant agit directement, sans intermédiaire de surrénale ou de thyroïde, d'autres,

comme LUKE, admettent que l'hormone hyperglycémiant appelée contra-insulinique, agit de la façon suivante : la sécrétion hypophysaire, élaborée dans le liquide céphalo-rachidien exerce directement un effet sur le centre nerveux d'où l'excitation passe par la voie sympathique, et arrive aux capsules surrénales ; c'est l'hormone de ces dernières qui agit directement comme antagoniste de l'insuline.

En effet, d'après BLUM, on connaît l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline, et ensuite, par l'expérience ZUELER, il est établi qu'il est impossible de produire la moindre glycosurie ni hyperglycémie chez les animaux surrénalectomisés, par l'extirpation du pancréas. LUKE, par une série d'expériences, prétend qu'après la suppression pharmacodynamique des fibres sympathiques, ou l'extirpation de surrénale, on peut empêcher l'action hyperglycémiant de l'hypophyse, tandis que HOUSSAY, d'autre part, prétend qu'après avoir enlevé la surrénale droite et détruit la médullo-surrénale gauche, l'extrait antéhypophysaire produisait après cinq à sept jours, de l'hyperglycémie de 1,75 par litre; chez le même chien, après la section des nerfs splanchniques, petits et grands, il observa l'hyperglycémie de 1,8 à 2,10 par litre, d'où il déduisit que l'hormone hyperglycémiant de l'hypophyse agissait directement, et que le seul organe nécessaire pour son fonctionnement était le foie.

Il faut admettre que l'expérience est très délicate, car la survie chez les animaux surrénalectomisés doubles est très courte, et s'il y a un désaccord net chez les différents expérimentateurs, cela est dû à la difficulté de l'expérience.

Quoiqu'il en soit, on ne peut nier l'influence de l'hypophyse sur la sécrétion des surrénales. HOUSSAY même admet que l'injection d'extrait hypophysaire ne produit pas, chez les surrénalectomisés l'hyperglycémie

immédiate et passagère que l'on observe chez le chien à surrénales intactes. D'autre part, l'examen histologique des surrénales, après l'administration de l'extrait hypophysaire, montre une hyperplasie de la glande, alors que l'ablation de l'hypophyse provoque une atrophie très accentuée des surrénales. Nous parlerons bientôt de l'état histologique de la glande pituitaire au cours de la surrénalectomie, et de ce que nous en déduisons.

D'autres hormones hypophysaires

L'hormone hyperglycémiante de HOUSSAY n'est pas la seule substance qui agit sur le métabolisme des hydrates de carbone. En effet, le rôle de l'hypophyse dans ce domaine est beaucoup plus complexe.

Dans le courant de ces deux dernières années surtout, différents auteurs ont mis en évidence d'autres hormones hypophysaires qui jouent des rôles très importants pour maintenir l'équilibre du taux du sucre sanguin, soit en agissant directement, soit en stimulant d'autres glandes endocrines.

CUSHING d'abord, HOUSSAY ensuite signalèrent, dans leurs expériences sur les animaux hypophysoprives une atrophie de la glande pancréatique.

En 1930 Max ARON montra, d'une autre façon, l'influence de la glande pituitaire sur le pancréas. Il prit, comme sujet d'expérience, des fœtus de cobayes, à différents âges, avant l'échéance normale du développement des îlots de Langerhans.

Il constata que l'injection de l'hormone thyrotrone, d'origine hypophysaire, produisait la formation précoce des îlots de Langerhans, mais ayant aperçu le même phénomène avec la thyroxine, quoique moins intense, il attribua ce phénomène à l'activa-

tion de la glande thyroïde sous l'influence de l'hormone thyroïdienne, d'origine hypophysaire.

HOFFMANN et ANSELMINO, en 1930, firent une série d'expériences parallèles sur les rats adultes, animaux chez lesquels la disposition anatomique du pancréas est plus favorable pour obtenir le meilleur résultat.

La queue du pancréas chez le rat contient très peu d'îlots de Langerhans, mais ceux-ci, étant entourés d'une gaine de tissus conjonctifs, possèdent un parenchyme plus clair, et sont plus faciles à distinguer.

Les modifications histologiques qui surviennent après avoir traité les animaux avec l'extrait antéhypophysaire, et surtout par l'hormone thyroïdienne, sont très rapides. Déjà, trente-six heures après la première injection, on aperçoit un élargissement des îlots ; après trois ou quatre jours, on constate une hyperplasie manifeste du pancréas. Le nombre et le volume des îlots sont augmentés, la gaine conjonctive disparaît, les cellules mêmes sont plus grandes à noyaux géants ; il y a une prédominance de cellules acidophiles et de cellules basophiles. Ils firent la même expérience sur les animaux thyroïdectomisés, et, ayant constaté le même phénomène, ils conclurent qu'il y avait une hormone antéhypophysaire pancréaticotrope, qui joue son rôle sans intermédiaire de glande thyroïde.

D'autre part, HOSTER, en 1933, montra qu'une injection sous-cutanée d'hormone thyroïdienne abaissait la glycémie chez le lapin à jeun, mais était précédé parfois par une phase très rapide d'hyperglycémie. Chez l'homme, il a trouvé le même résultat, mais aux malades présentant des altérations hépatiques, l'injection sous-cutanée de 50 unités de substance thyroïdienne provoquait une hypoglycémie intense. Il constate également que la tolérance aux hydrates de car-

bone augmentait chez les diabétiques auxquels il avait injecté de l'hormone thyroïdienne.

HOSTER suppose que ce produit intervient dans le métabolisme des hydrates de carbone par deux mécanismes :

D'une part, directement, d'une façon rapide ;

Et d'autre part, en agissant sur le corps thyroïde après un certain laps de temps.

Edgard ZUNZ et Jean LA BARRE se sont demandés si cette hypoglycémie, produite par l'hormone thyroïdienne, n'avait comme mécanisme une décharge de l'insuline dans le sang, et dans ce but, ils eurent recours à la méthode anastomose pancréatico-jugulaire. Ils rétablirent une anastomose entre la veine jugulaire d'un chien donneur, ayant reçu 50 à 60 unités de l'hormone thyroïdienne, et la veine pancréatico-duodénum d'un chien receveur dont on avait préalablement lié les veines surrénales.

Quinze à vingt minutes après le passage de 10 cc. de sang, ils constatèrent une baisse de taux du sucre dans le sang du chien réactif.

Pour montrer ensuite que cette hypoglycémie n'était pas due à l'action de l'hormone thyroïdienne, injectée au chien donneur, ils anastomosèrent une seconde fois la jugulaire de chien donneur à la jugulaire de chien réactif : aucun changement ne se produisit. ils conclurent donc que cette baisse du sucre était due à la décharge d'insuline sous l'action de l'hormone antéhypophysaire.

Ces deux ordres d'expériences nous démontrent l'existence d'une substance dans la glande pituitaire antérieure, qui a une action stimulatrice sur le pancréas. Grâce à cette découverte, un rayon de clarté tombe sur certains faits cliniques et expérimentaux qui, jusqu'alors nous étaient demeurés obscurs.

Si l'extrait hypophysaire, injecté à des animaux

normaux ne produit que très tardivement l'hyperglycémie et que, à certains animaux, on n'arrive jamais à la reproduire, comme c'est le cas chez la grenouille, cela prouve que notre extrait brut contient non seulement l'hormone hyperglycémisante de HOUSSAY, mais encore l'hormone pancréatotrope qui, excitant le pancréas provoque une insulinhémie compensatrice. Ainsi l'équilibre est rétabli, et ce n'est que plus tard que l'hyperglycémie apparaît, et cela pour une bonne raison, c'est que le pancréas, ayant subi un hyperfonctionnement se fatigue, et un état de déficience suit cet hyperfonctionnement. On peut ainsi expliquer la raison pour laquelle l'acromégalie n'accompagne le diabète que dans un tiers de cas.

Comme nous venons de voir, le pancréas n'échappe pas non plus à la soumission de la glande pituitaire antérieure ; et de même que l'on admet des hormones gonadotropes, thyroïdiques, corticotropes et adrénalinotropes, il faut admettre l'existence de la pancréaticotrope ; mais, en réalité existe-t-il tant de différentes hormones dans le lobe antérieur de l'hypophyse, et ne s'agit-il pas d'un processus unique, qui, suivant les cas, a une action stimulatrice sur les autres glandes endocrines ?

L'unité ou la pluralité de ces différentes hormones est vraiment le sujet d'une importante discussion.

En tout cas, jusqu'à nos jours, aucune hormone hypophysaire n'a été obtenue à l'état pur, et nous avons vu que les expérimentateurs qui ont mis en avant l'hypothèse d'une hormone pancréatotrope, sont partis de l'hormone thyroïdique. Il faut cependant citer les travaux de HOFFMANN et ANSELMINO, qui prétendent avoir isolé l'hormone pancréatotrope, de la manière suivante :

Après avoir traité, pendant une heure, la poudre desséchée de l'hypophyse dans de l'eau distillée, on

recueilli, par un simple filtrage, la partie soluble, en ajoutant de l'acétate de soude centinormale pour obtenir un P H de 5, 3, on fit ensuite une ultrafiltration à travers une membrane de collodion ; lorsque 4/5 du liquide a traversé le filtre, l'opération est terminée, et l'extrait, ainsi obtenu, contient de la pancréatico-stimuline, qui n'a aucune propriété de l'hormone gonadotrope ni thyroïdienne, mais par contre il est difficile de débarrasser de cette substance ainsi obtenue du cortico-stimuline, qui a la même propriété que l'hormone pancréatotrope. Cependant ce dernier est plus thermostable, et cette propriété a permis à ces deux physiologistes de déduire l'existence de deux hormones différentes.

Hormone glycogénolytique de l'hypophyse

Tout récemment, HOFFMANN et ANSELMINO ont démontré expérimentalement que l'ingestion d'un repas riche en glucide faisait apparaître, dans le sang, une substance capable d'abaisser considérablement la teneur de glycogène hépatique. Après avoir trouvé ce fait expérimental chez le chien, ils constatèrent que chez l'homme ce phénomène était beaucoup plus intense. Le sang de sujets normaux, après avoir ingéré une quantité de sucre, prend une propriété glycogénolytique intense, et, injecté à des rats, on peut constater une diminution notable de leur glycogène hépatique ; le sang de sujets normaux à jeûn, n'a aucune propriété semblable.

A quoi est dû cet effet glycogénolytique du sang, après ingestion ou injection du sucre ?

Après avoir éliminé l'effet des deux glandes endocrines, le pancréas et la surrénale, le premier parce que l'heure de son apparition dans le sang n'est pas

le même que l'hormone glycogénolytique, et la deuxième parce que l'adrénaline n'apparaît nullement dans le sang après l'injection du sucre, ils pensèrent ensuite à l'hypophyse et dans toutes les expériences qu'ils réalisèrent de différentes façons, le résultat fut en faveur de cette dernière hypothèse. Enfin, pour bien montrer qu'il s'agissait de l'hypophyse, et non pas d'autre glande endocrine, ils firent l'expérience chez le chien hypophysoprive. En effet, le sang d'un tel chien, après l'ingestion ou l'injection du sucre n'a aucune propriété glycogénolytique. Ces auteurs conclurent donc que l'hormone glycogénolytique était sécrétée par l'hypophyse chaque fois qu'une quantité de sucre entrait dans l'organisme.

L'état de l'hypophyse au cours du diabète

Différents auteurs ont trouvé dans le sang et l'urine des diabétiques, de l'hormone antéhypophysaire en quantité supérieure à celle qui existe chez les individus normaux.

Nous avons signalé l'expérience de HOUSSAY, montrant que le diabète pancréatique expérimental était considérablement amélioré par l'hypophysectomie.

LÉON KEPINOV, à la suite de transfusion directe carotido-jugulaire a démontré que le sang du chien diabétique avait le pouvoir hyperglycémiant : cette action est due à l'hormone hyperglycémiante de HOUSSAY, car le sang des chiens hypophysoprives et dépancréatés n'a aucune propriété semblable.

HOFFMANN et ANSELMINO ont observé chez l'homme, dans le diabète sucré, une augmentation de la sécrétion des hormones du lobe antérieur qu'ils trouvèrent en quantité supérieure à la normale dans le sang, mais surtout dans l'urine ; ils attribuèrent,

pendant le diabète pancréatique, un hyperfonctionnement du lobe antérieur de la glande pituitaire qui joue un rôle important pour l'aggravation de cette maladie. La cétogénèse et le mauvais fonctionnement du foie peuvent être attribués à l'hyperfonctionnement de cette glande.

CHAPITRE II

ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'HYPOPHYSE

Le but de notre travail n'est pas une contribution à l'étude histologique de l'hypophyse, mais, basés sur les connaissances actuelles de cet organe, nous voulons comparer la perturbation cellulaire, produite dans la partie antérieure de la glande pituitaire au cours de troubles endocriniens, surtout le diabète expérimental chez le chien.

Nous crûmes donc utile de faire précéder à nos recherches personnelles un sommaire de connaissances actuelles sur l'organogénèse et l'histologie de l'hypophyse.

ORGANOGENESE DE LA GLANDE PITUITAIRE

L'hypophyse est une glande endocrine, située à la base inférieure du cerveau, appendue au tuber cinereum, et logée à la dépression plus ou moins profonde, de la selle turcique.

Elle se compose de deux parties bien distinctes : l'une, glandulaire, et l'autre nerveuse, qui ont deux ébauches différentes embryonnaires.

Au cours de la quatrième semaine de la vie intra-

utérine de l'embryon humain, il se forme une évagination de Stomodœum, (bouche primitive). Cette formation, désignée sous le nom de « poche pharyngienne de Rathke », se porte en haut et en arrière, contre la base du 3^e ventricule. De l'autre côté, le cerveau intermédiaire, dans la région infundibulum, donne naissance à un prolongement creux qui vient s'accoler à la face postérieure de la poche de Rathke. Ainsi se forme l'ébauche de l'hypophyse. La poche de Rathke perd son canal de communication avec le stomodœum et se transforme en une cavité close; un actif bourgeonnement se produit sur la paroi de ce petit organe. qui cependant ne devient pas complètement massif chez tous les animaux, il reste chez la plupart une fente hypophysaire, plus ou moins grande, suivant l'espèce. Chez l'adulte, l'hypophyse possède deux parties macroscopiquement visibles : le lobe postérieur nerveux et le lobe antérieur glandulaire. Mais, sous le microscope on en distingue trois : le pars antérieur, le pars intermédiaire et le pars nervosa.

LE PARS NERVOSA. — Malgré son nom, il ne contient chez l'adulte aucune cellule nerveuse distincte, mais il est principalement formé de cellules conjonctives, allongées et fusiformes, anastomosées les unes aux autres par des fibres connectives; entre les interstices de ces mailles, se trouvent des éléments névrogliques. La méthode de CAJAL met en évidence un certain nombre de fibres nerveuses sans myéline et sans gaine de Schwann, qui font suite aux cellules de l'infundibulum et à la tige pituitaire; cheminant entre les vaisseaux ils se dissocient dans le lobe nerveux; quelques-uns pénètrent dans le pars intermédiaire et quelques autres dans le pars antérieur. On rencontre également des cellules épithéliales provenant du lobe intermédiaire, et même les cellules basophiles du lobe antérieur.

PARS INTERMEDIAIRE. — Le pars intermédiaire est une masse beaucoup moins réduite que chacune des deux parties, antérieure et postérieure de la glande pituitaire. Comme son nom l'indique, il est placé entre ces deux portions et se trouve très peu vascularisé; il contient des cordons de cellules, disposés en boyaux. Ces cellules sont petites et presque toutes chromophobes, ressemblant à des cellules principales du lobe antérieur.

Le pars intermédiaire renferme souvent des vésicules contenant de la colloïde, et provenant de la fonte holocrine des cellules basophiles. Ces corps hyalins, qui ont l'aspect de colloïde thyroïde ne sont pas identiques à ceux de la thyroïde, car ils ne contiennent nullement de l'iode (SIMPSON et HUNTER).

LOBE ANTERIEUR. — Nous avons vu, dans le chapitre précédent combien était complexe le rôle physiologique de la glande antéhypophysaire; l'aspect histologique de cet organe n'est nullement moins compliqué. En effet, en examinant une préparation histologique de cette partie de la glande, on rencontre un chaos de cellules morphologiquement différentes, enchevêtrées les unes dans les autres et l'observateur a grand peine à s'y reconnaître.

Quelle que soit la coloration employée, une coupe de l'hypophyse présente dans sa partie antérieure des cellules très différentes, soit par leur aspect, soit par leurs propriétés tinctoriales; elles sont encore groupées de différentes façons. Ces groupements cellulaires sont, en général, limités par des tractus conjonctivo-vasculaires, formant ainsi le cordon hypophysaire.

Pour être plus précis dans l'étude comparative qui suit cette première partie de ce chapitre, nous allons faire la description d'une coupe de l'hypophyse, préparée suivant la technique de MANN.

TISSU CONJONCTIF. — La capsule fibro-conjonctive qui enveloppe l'hypophyse envoie de sa face interne des multiples tractus fibro-conjonctifs qui forment les cordons cellulaires, se divisant et se subdivisant jusqu'à devenir extrêmement minces et même complètement disparaître en certains endroits.

LES VAISSEAUX. — L'hypophyse est une glande très richement vascularisée; elle possède des capillaires de types sinusoïdes qui cheminent dans l'épaisseur des fibres conjonctives, mais souvent ces derniers s'amincissent jusqu'à disparaître, et les cellules hypophysaires appuient directement par leur pôle basal sur l'endothéliome de capillaire. On peut également observer que l'endothéliome de capillaire faisant défaut, les cellules de l'hypophyse tombent en contact direct avec le plasma sanguin.

CYTOLOGIE DU LOBE ANTERIEUR. — Les cellules qui composent le lobe antérieur de l'hypophyse sont tellement différentes par leurs formes aussi bien que par leurs propriétés tinctoriales qu'une classification nette est nécessaire. Il faut cependant noter, avant de décrire chaque variété cellulaire, les formes de transition existant entre toutes ces variétés cellulaires, et cette classification n'est en quelque sorte que légèrement artificielle.

Suivant leur propriété tinctoriale, les cellules de l'hypophyse se divisent en deux groupes : celles qui prennent intensément un des deux colorants du mélange de Mann (les chromophiles) et celles qui restent incolores ou prennent une coloration excessivement pâle (les chromophobes).

I — Les cellules chromophobes

Elles ont deux variétés très différentes : les unes, de taille petite (6 à 12 μ) sont très régulières, avec un

noyau clair, portant un réseau de chromatines, très fin; leur cytoplasme clair n'ont également pas une grande affinité avec le mélange de Mann (éosine-bleu de méthyle). Elles se colorent en mauve très pâle; en réalité (d'après la description du Professeur COLLIN) elles sont les cellules principales; la forme la plus jeune et les éléments les plus primitifs ontogéniquement de l'antéhypophyse; tandis que d'autres variétés de cellules qui ne prennent pas de colorant sont au contraire les formes finales des deux variétés cellulaires chromophiles dont les cytoplasmes, par suite de multiplications des vacuoles, deviennent spongieux. Cependant, on peut trouver toutes les transitions entre les cellules chromophiles et les cellules ainsi épuisées.

II. — Cellules chromophiles

Cette variété de cellules possède une affinité tinctoriale intense vis-à-vis des colorants. Colorées par un mélange de Mann (éosine-bleu de méthyle), les unes prennent fortement l'éosine et les autres le bleu de méthyle.

A) CELLULES EOSINOPHILES. — Ce groupe comprend toutes les cellules qui prennent intensément l'éosine : elles sont de formes très variées.

a) CELLULES ACIDOPHILES-TYPE. — Elles ont une forme mal définie, leur noyau rond est pourvu d'un ou plusieurs nucléoles; leur protoplasme éosinophile possède des granulations très fines, très serrées et éosinophiles. Chez les animaux normaux ces granulations sont tellement fines que le protoplasme semble parfois homogène. Le diamètre de ces cellules est variable : de 12 à 20 μ .

b) PETITES CELLULES EOSINOPHILES, de 6 à 10 μ . Elles

sont rondes ou ovales, avec un contour net. Leur cytoplasme semble être homogène.

c) CELLULES HYPOACIDOPHILES. — Leur cytoplasme, faiblement acidophile porte, dans certaines régions, des granulations acidophiles poussiéreuses.

d) CELLULES HYPERACIDOPHILES. — Leur cytoplasme, coloré en rouge, est complètement homogène et sans granulations; le noyau est pycnotique.

B) CELLULES CYANOPHILES OU BASOPHILES. — Ce groupe comprend toutes les cellules qui prennent, après coloration de Mann, la teinte bleue. Elles sont également variées :

a) CELLULES BASOPHILES-TYPE. — Elles sont, en général d'une taille égale à celle des cellules éosinophiles-type. Leur protoplasme, homogène, est coloré par des colorants basiques et porte des granulations plus grosses que celles des cellules éosinophiles, mais moins denses. Elles renferment souvent des vacuoles; leur noyau est plus clair que leur cytoplasme.

b) CELLULES HYPERCYANOPHILES. — De dimension de 15 à 20 μ et plus, elles ont la forme angulaire; leur protoplasme est intensément coloré, aussi bien que les granulations qu'elles portent. Leur noyau, coloré en rouge vif, a souvent l'aspect pycnotique. On les voit rétractés et excentriques.

c) CELLULES HYPOCYANOPHILES. — Leur cytoplasme, pâle, possède une structure alvéolaire. Quelques granulations bleuâtres bien visibles. Le noyau, souvent rétracté est incolore, parfois même absent. Ces cellules possèdent une membrane assez dense et sont quelquefois de dimensions géantes.

III. — Les noyaux libres de Rogowitsch

On voit, tantôt un amas de noyaux libres, serrés les uns contre les autres, placés au milieu d'un syncytium

protoplasmique, tantôt au milieu de chromophiles, on trouve des noyaux libres en train de dégénérer. On peut souvent trouver entre ces amas une ou deux cellules principales en train de se reconstituer.

Colloïde hypophysaire

Chez divers animaux, on voit, dans les interstices des cellules, des amas — de dimension plus ou moins grande — d'une substance hyaline : c'est la colloïde hypophysaire. Elle constitue de grandes lacunes, à l'intérieur desquelles se trouvent des débris cytoplasmiques. Ces lacs colloïdes sont souvent entourés d'une couche simple ou stratifiée de cellules épithéliales. La colloïde hypophysaire prend parfois la coloration rouge, et, parfois, se colore en bleu, de telle sorte que certains auteurs ont décrit deux sortes de colloïde : colloïde acidophile et colloïde basophile.

Régénérescence de cellules hypophysaires

Quand on examine une glande antépituitaire normale, on est frappé de voir le nombre de cellules dégénérées et les noyaux pycnotiques, les fontes holocrines de certaines cellules hypercyanophiles et même la transformation d'un cordon entier en colloïde. Cette destruction cellulaire nécessite un remplacement des éléments perdus, et différents auteurs ont cité plusieurs mécanismes que nous citerons brièvement, sans entrer dans des détails particuliers.

SOYER a signalé le phénomène de l'épithélialisation des cellules conjonctives.

ROBOWITSCH a décrit la dégénérescence des noyaux

libres : on voit apparaître au niveau d'un amas de noyaux libres une cellule principale, avec un protoplasme ténu qui donne naissance à son tour à différents types cellulaires.

Le Professeur COLLIN, de Nancy a décrit l'endocytogénèse :

Dans une cellule chromophile, soit acidophile, soit basophile, on voit que le noyau se divise en deux : l'un de ces noyaux donne naissance à une jeune cellule principale, nettement différente de la cellule-mère dont le noyau devient pycnotique, et le cytoplasme achève de se dégénérer.

Enfin, on voit également quantités de divisions directes par étranglement. Chez le chien, nous avons pu observer, plus d'une fois, des figures de mitoses, et nous croyons que ce mode de régénérescence chez le chien n'est pas rare.

Parenté des cellules hypophysaires

Cette classification des cellules hypophysaires, suivant leur affinité tinctoriale est due à Max FLESCH, 1884, mais depuis, différents histologistes se sont demandés s'il existait vraiment une différence fonctionnelle entre ces cellules qui sont morphologiquement si différentes.

Les travaux de SAINT-RÉMY, qui proposait l'unité des cellules hypophysaires ne furent pas admis par tous les auteurs et dès lors, les histologistes se divisent en deux catégories : les uns admettent l'unité des cellules hypophysaires, les autres croient à la pluralité de ces cellules.

Ces derniers s'appuient surtout sur les faits cliniques en observant trois sortes d'adénome de cellules acidophiles, basophiles et chromophobes, chacun d'eux

produisant des désordres caractéristiques (BROUHA, CUSHING).

Cependant l'unité des cellules hypophysaires a aujourd'hui plus de partisans et, après les forts intéressants travaux de R. COLLIN et de ses collaborateurs, il semble que cette question de génèse soit mise au point. Le Professeur COLLIN a montré que les effets de coloration produits par l'action du mélange de Mann sur la gélatine, sont en fonction de certaines conditions physiques, notamment de la concentration de l'Hydrogel, tandis que des lames préparées avec une gélatine fortement concentrée prennent, après être mises dans le mélange de Mann une coloration rouge d'éosine, les lames préparées avec la gélatine faiblement concentrée prennent la coloration bleue.

La méthode mitochondriale montre d'autre part que les cellules éosinophiles sont des éléments bourrés de mitochondries, et, par la même méthode, on constate que les cellules basophiles en possèdent beaucoup moins. Ici, les mitochondries sont transformées en granulations plus grosses et les cellules basophiles contiennent beaucoup de vacuoles pleines de colloïde tandis que les cellules éosinophiles en sont complètement dépourvues.

Ces observations, ajoutées aux constatations histologiques, et la rapide transformation de ces variétés cellulaires que l'on peut observer sous l'action de divers réactifs physiques (la lumière par exemple) ou humoraux — montrent clairement l'unité d'origine des cellules hypophysaires.

Les étapes transitoires que nous avons pu observer au cours de nos recherches, entre les différents types cellulaires, nous conduisent, sans hésitation, à partager l'idée de ceux qui admettent l'unité des cellules hypophysaires.

Le cycle sécrétoire de la cellule hypophysaire

MAX ARON, et de nombreux auteurs avant lui, ont vu que la poche de Rathke, qui donne naissance à différents types cellulaires de l'hypophyse, est uniquement formée de cellules principales. Ces petites cellules, pauvres en mitochondries, avec des bordures nettes et un protoplasme très ténu, se transforment d'abord en une cellule éosinophile, dont l'application des méthodes mitochondriales montre la richesse en mitochondries. Cette cellule, qui, par le mélange de Mann, prend une forte coloration d'éosine, a différentes destinées : elle peut engendrer, par l'endocytogénèse, une autre cellule principale ; par une sécrétion mérocrine elle peut perdre une quantité de ses charges, et se transformer en une cellule hypoéosinophile, ou encore, en une cellule basophile.

Les cellules basophiles, à leur tour, peuvent également donner naissance — par l'endocytogénèse, ou par d'autres moyens de régénérescence — à des cellules principales, et elles peuvent, par fonte holocrine, se transformer en colloïde hypophysaire.

LES TRAVAUX PERSONNELS

NOS MATÉRIAUX

Nous prélevâmes d'une part, en nombre assez important — l'hypophyse des chiens, sacrifiés, au Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée, pour les différents buts d'expérience — soit de chiens normaux, soit d'animaux qui, au cours des différentes opérations ou intoxications, étaient tombés en



FIG. 1. — *Parenté des cellules hypophysaires.*

- a)* cellule principale
- b)* cellule éosinophile à cytoplasma homogène
- c)* cellule type éosinophile
- d)* figure pycnotique
- e)* cellule hypo-éosinophile
- f)* cellule cyanophile
- g)* endocytogénèse
- h)* cyanophile endocytogénèse
- i)* noyaux libres
- j)* hyper-cyanophile
- k)* cellule hypo-cyanophile

(d'après COLLIN. « L'Hypophyse ».)

état de cachexie ; d'autre part, la glande pituitaire des chiens dépancréatés par le Professeur FIESSINGER (chiens sacrifiés dans différents délais pour constater la marche de la réaction hypophysaire).

L'autopsie de quelques-uns de ces animaux qui succombèrent dans la nuit fut faite dans la journée même.

Nous examinâmes également les hypophyses de deux chiens surrénalectomisés, et d'un thyroïdectomisé, ainsi que celles de quatre cobayes castrés et deux témoins.

Enfin, sept hypophyses diabétiques humaines purent être prélevées en autopsie, dans le service du Professeur FIESSINGER, à l'hôpital Necker.

Nous possédâmes ainsi une cinquantaine de coupes que nous examinâmes histologiquement, dans le but de comparer l'hypophyse normale avec celle qui a subi une perturbation au cours d'un trouble endocrinien, surtout au cours du diabète.

Nous tentâmes plusieurs techniques histologiques, mais étant donné que notre but principal était une comparaison histologique aussi exacte que possible, nous en choisîmes une seule, et nous préparâmes tous ces travaux dans une même condition, afin d'éviter toute erreur.

Comme fixateur, nous choisîmes le formol 10 % et nos pièces y restèrent durant cinq jours. Après lavage et deshydratation par alcool et xylol, elles furent mises dans l'étuve de paraffine à 55 %, pendant quarante-huit heures.

Nous coupâmes toutes nos pièces dans le sens transversal, de telle sorte que chez le chien, la partie médiane correspondait au pars nerveux, et l'hypophyse antérieure formait un croissant autour du poste pituitaire, laissant entre les deux un espace libre qui est la fente hypophysaire.

Pour la coloration, nous essayâmes de nombreuses

techniques usuelles et non usuelles, mais nous crûmes, pour notre étude, que la coloration de MANN était suffisante. C'est ainsi que les descriptions qui suivent furent faites d'après la technique que voici :

1. — Au sortir de l'eau, colorer les coupes dans le mélange suivant, pendant vingt-quatre heures :

Bleu de méthyle à 1 % dans l'eau distillée	35 cc.
Eosine à 1 % dans l'eau distillée....	45 cc.
Eau distillée.....	100 cc.

2. — Rincer trente secondes à l'eau distillée.

3. — Deshydrater par l'alcool absolu.

4. — Différencier dans l'alcool alcalin.

Alcool absolu.	30 cc.
---------------------	--------

Potasse caustique à 1 % dans l'alcool absolu	V gouttes
---	-----------

On arrête, lorsque la coloration rouge est arrivée au point voulu (dix minutes).

5. — Laver à fond à l'alcool absolu pour éliminer tout l'alcali.

6. — Alcool absolu, xylol, baume.

L'hypophyse de chien normal

Après avoir examiné un nombre important de préparations histologiques de chiens normaux, nous trouvâmes la même structure que celles que nous avons décrites et qui existe chez tous les mammifères.

Il y a cependant quelques notes à ajouter :

1° La fente hypophysaire persiste chez le chien d'une façon réelle, et plus ou moins remplie de colloïde, tandis que chez l'homme, et la plupart des mammifères, elle est virtuelle.

2° Les fibres conjonctives qui entourent le cordon hypophysaire font souvent défaut, et les cellules hy-

pophysaires sont en contact direct avec les capillaires.

3° On rencontre toutes les différentes cellules que nous venons de décrire, dans l'antéhypophyse du chien, mais leur aspect et leurs groupements sont différents suivant le sujet. Il y a, en général, une prédominance de cellules éosinophiles puis, par ordre d'abondance, viennent les cellules chromophobes et les cellules basophiles.

Leur taille est très variable :

Cellules éosinophiles-type : de 10 à 15 μ

Petites cellules éosinophiles : de 6 à 10 μ

Cellules hypoéosinophiles : de 10 à 20 μ .

Les cellules basophiles-type — à taille un peu plus grande que les cellules éosinophiles — ont des granulations beaucoup moins denses.

4° La colloïde hypophysaire se trouve en très petite quantité dans le lobe antérieur, mais on peut l'observer en plus grande quantité dans le pars intermédiaire qui en forme des petites vésicules.

5° On trouve chez les chiens normaux, à côté des dégénérescences cellulaires et de nombreuses pycnoses, quantités de figures de régénérescence qui montrent une grande activité de la glande pituitaire chez cet animal, et nous avons rencontré quelques figures de caryokinese comme un mode de régénérescence cellulaire — ce que certains auteurs ont nié chez l'homme et chez certains animaux.

6° La répartition des cellules hypophysaires chez le chien est très irrégulière. On trouve parfois des cordons pleins de cellules éosinophiles, et d'autres fois des cordons remplis de chromophobes ou de basophiles ; mais ces cordons sont souvent compliqués, c'est-à-dire qu'ils sont formés de cellules de différents types. Cette disposition varie tellement qu'il est impossible de donner une description de répartition des cellules hypophysaires.

Examen histologique de l'hypophyse des chiens diabétiques

Nous allons examiner séparément chaque hypophyse de nos chiens diabétiques que nous classifions ensuite suivant la durée de leur survie.

CHIEN n° 124, pancréatectomisé le 9 mars 1936.

Glycémie 3 gr. par litre. Mort le 12 mars.

Histologique : Hypophyse très congestionnée, les capillaires ouverts, sont chargés d'un amas hyalin (colloïde hypophysaire). Il y a toutes les variétés des cellules existant chez le chien normal ; dans certains endroits (comme la région du hile) on voit une réaction éosinophile. Les cellules éosinophiles présentent des granulations extrêmement fines et serrées ; leur noyau, bleu pâle, renferme un réseau de chromatines avec une nucléole rouge.

Le lobe intermédiaire contient de nombreuses vésicules à colloïde.

CHIEN n° 118, pancréatectomisé le 2 mars 1936.

Le 3 mars, glycémie 4,80.

Mort le 4 mars.

Prélèvement de l'hypophyse quelques heures après.

Examen : la réaction éosinophile est assez nette, surtout dans certaines régions de la coupe. Il existe toutes sortes de cellules que l'on trouve chez le chien normal, mais le nombre des cellules éosinophiles est considérablement augmenté : elles sont fréquemment vacuolaires. Très rares cellules basophiles.

On distingue, à côté des éosinophiles vacuolaires des éosinophiles à fines granulations. Le pars intermédiaire présente des petites vésicules à colloïde.

CHIEN n° 51, pancréatectomisé le 26 octobre 1936.

Le 27 octobre, glycémie 1,19.

Le 29 octobre, glycémie 4,31.

Mort spontanée le 30 octobre.

Une réaction fortement acidophile ; les cellules baso-

philes ont complètement disparu. Beaucoup de pycnose, et des noyaux libres. Le pars intermédiaire contient beaucoup de colloïde.

CHIEN n° 54, pancréatectomisé le 15 novembre 1935.

2 jours sans insuline.

Les jours suivants, 20 unités d'insuline.

Glycémie 1,90, 2,20.

Sacrifié le 25 novembre.

Examen : l'hypophyse montre une réaction éosinophile très nette. Par contre, les cellules basophiles ont presque disparu ; très peu de chromophobes. Les cellules acidophiles, serrées les unes contre les autres, sont presque totalement remplies de cordon hypophysaire ; leur cytoplasme porte des granulations de dimensions variées, et de nombreuses vacuoles. Parmi ces cellules éosinophiles, on peut distinguer des cellules dégénérées vacuolaires avec pycnose, et des cellules en plein fonctionnement avec des figures de division amitotique par étranglement, et la présence des cellules binucléaires fait penser à l'endocytogénèse. En somme, on peut voir, à côté d'une éosinophilie intensément active, une éosinophilie également dégénérée, avec pycnose et cytolysse.

CHIEN n° 81, pancréatectomisé le 6 janvier 1936.

Glycémie, 3,54, sans insuline.

20 unités d'insuline les jours suivants.

Glycémie 2,30, Survie 9 jours.

Sacrifié le 15 janvier.

L'hypophyse montre une éosinophilie intense. Les cellules éosinophiles-type constituent presque toute la glande.

Elles sont hypertrophiées, contiennent des granulations d'inégales dimensions. La paroi des capillaires, dans certains endroits, ayant perdu complètement leur endothéliome, sont en contact direct avec les cellules éosinophiles. Beaucoup de figures de pycnose, et densification cytoplasmique ; pas ou très peu de cellules chromophobes.

Le lobe intermédiaire contient des vasicules pleines de colloïde.

CHIEN n° 14, pancréatectomisé totalement le 26 septembre 1936.

Glycémie 2 et 3 gr.

Le chien est en apparence très bien portant et très peu amaigri.

Sacrifié le 7 octobre. Vérification de la pancréatectomie qui était totale.

L'examen de l'hypophyse montre une atrophie cellulaire dégénérative, avec de nombreuses figures de cytolyses et de pycnoses. Disparition presque complète des éosinophiles.

En somme, dans plusieurs coupes de différentes régions, on ne voit que des cellules chromophobes, et des signes d'atrophie certaine de toute la glande (fig. 5).

CHIEN n° 176, pancréatectomisé le 15 juin 1936, subtotal.

Très peu diabétique.

Le 20 juin, 20 unités d'insuline : glycémie 0,80.

Les autres jours sans insuline : glycémie normale.

Sacrifié le 9 juillet.

L'hypophyse a l'aspect normal ; cependant, prédominance des cellules éosinophiles, et peu de dégénérescence cellulaire.

CHIEN n° 65, pancréatectomisé le 25 novembre 1936.

Tous les jours 20 unités d'insuline.

La glycémie oscille entre 2,40 et 3,70.

Sacrifié le 20 décembre 1936.

Examen : On remarque une réaction éosinophilique intense. Ces cellules acidophiles possèdent un protoplasme hypertrophié, bourré de granulations acidophiles de dimensions irrégulières. Les cellules semblent être polarisées par les capillaires, on voit nettement que les granulations se libèrent dans la lumière de vaisseaux. D'autre part, on aperçoit des cellules qui semblent, ayant perdu toute leur charge, ne posséder que de très rares granulations. Pas de petites cellules éosinophiles avec un contour net ; disparition complète des cellules basophiles mais toute la coupe est presque uniformément composée

de cellules éosinophiles, avec des granulations de dimensions variables. Elles possèdent parfois deux ou trois noyaux (endocytogénèse ?). En dehors de cette sorte de régénérescence, il existe des figures de division cellulaire par étranglement. Dans un côté de la coupe on voit un amas de colloïde hypophysaire, coloré en bleu, autour duquel la réaction cellulaire est particulièrement intense. On voit aussi quantités de noyaux libres, et beaucoup de pycnoses.

CHIEN n° 82, pancréatectomisé le 7 janvier 1936 (fig. 4).
2 jours sans insuline.

Les jours suivants, 20 unités d'insuline. Glycémie oscille autour de 2,5.

Sacrifié le 6 février.

L'examen de l'hypophyse nous donne des résultats fort intéressants. On remarque une éosinophilie intense dans certaines régions de la coupe, d'un aspect particulier. Tandis que certaines de ces cellules portent une granulation très dense, les autres possèdent des granulations plus grosses et clairsemées.

On voit très nettement — tout au moins dans nos coupes — que parfois la paroi cellulaire s'amincit et disparaît. Les cellules éosinophiles restent en communication directe avec la circulation, car l'endothélium capillaire fait souvent défaut. Nous avons pu voir — plus d'une fois — cette hémocrinie figurée.

On constate également quantités de cellules dégénérées, et des noyaux libres, mais ce qui frappe surtout c'est l'aspect de nombreuses cellules qui portent de très rares granulations éosinophiles, et semblent être plus ou moins épuisées. Ce sont des cellules vésiculaires de MORATA, hypoéosinophiles de R. COLLIN, qui présentent un stade final de la maturation des cellules hypophysaires. On voit aussi réapparaître les cellules basophiles vers la périphérie.

Le lobe intermédiaire présente encore de très rares vésicules de colloïde.

Résumé et conclusion

Si, avec nos études histologiques de la glande hypophysaire, il est difficile de tirer une donnée nette de son fonctionnement physiologique, en ce qui concerne son influence dans le métabolisme des hydrates de carbone, nous pouvons néanmoins en conclure des résultats très intéressants, qui nous orientent vers une nouvelle voie, en montrant l'important rôle de l'hypophyse dans la pathologie du diabète. De plus, il est plein d'intérêt d'observer comment répond, histologiquement, la glande pituitaire, pendant que le pancréas, l'organe qui est soumis à son excitation, en même temps que son antagoniste, fait défaut.

Avant tout, le fait même d'observer que la pancréa-tectomie totale chez les chiens qui vivent sous un même régime alimentaire, ne produit pas un diabète de même intensité, nous montre que le pancréas n'est pas le seul organe responsable de la pathogénie du diabète, et certes, chacune des autres glandes endocrines joue un rôle plus ou moins actif. Nous croyons que dans ce domaine, le rôle de l'hypophyse est très important. En effet, dans toutes nos observations, chez les chiens diabétiques, nous avons pu voir nettement que l'action de l'hypophyse, au sens d'hyperactivité, est d'autant plus grande que l'hyperglycémie est plus élevée, et la tolérance au diabète est diminuée. Le chien n° 14, par exemple (fig. 5), pancréa-tectomisé le 26 septembre, présentait relativement peu d'hyperglycémie (entre 2 à 3 gr. par litre), mais surtout très peu d'amaigrissement, et, quinze jours après l'opération, quand nous le sacrifîâmes, il était en parfait état général.

L'examen de son hypophyse nous montra une atrophie cellulaire dégénérative, avec de nombreuses figu-

res de cytolysse et de pycnose (fig. 5). Non seulement l'hypophyse n'était pas en hyperactivité, comme nous pûmes le constater chez les autres chiens diabétiques, mais au contraire, son aspect nous montra l'absence de son fonctionnement ou, néanmoins un hypofonctionnement notable du lobe antérieur.

Nous avons pu conclure que la tolérance, relative, de ce chien, au diabète, par la pancréatectomie totale (dont l'autopsie nous donna la certitude) était due à l'hypofonctionnement de l'hypophyse, qui, pour une cause inconnue, était dégénérée.

Par contre, pour les chiens n^{os} 118, 51 et 124, chez qui la glycémie était beaucoup plus élevée (toujours plus de 3 gr. par litre, pour arriver à 5 gr. chez le chien 118) l'examen de l'hypophyse montra, après cinq jours, déjà, une réaction de son hyperactivité. On voit, d'une part, une grande quantité de cellules chromophobes se transformer en éosinophiles, et, d'autre part, par la fonte holocrine des cellules basophiles, on aperçoit une augmentation de la colloïde hypophysaire.

En somme, nous pouvons affirmer, d'après nos expériences sur les chiens, que la pancréatectomie provoque une réaction hypophysaire chez les animaux. L'aspect histologique de l'antépituitaire change selon la durée de la survie de l'animal. Pour être plus précis, bien que peut-être un peu schématiques, nous décrivons l'hypophyse du chien dépancréaté en trois phases successives, selon la durée de la survie de l'animal, après l'opération.

a) *Chiens sacrifiés pendant la première semaine* (n^{os} 124, 118, 51).

L'examen histologique montre que l'hypophyse est congestionnée avec augmentation de colloïde dans les interstices cellulaires et dans la lumière des capillaires ; une notable diminution des cellules basophiles et une ébauche des éosinophiles.

b) *Chiens sacrifiés pendant les deuxième et troisième semaines* (n^{os} 54, 81).

Dans cette phase on voit le nombre des cellules éosinophiles augmenter ; par contre, les cellules basophiles disparaissent. On voit le lobe antérieur, uniformément formé de cordons de cellules éosinophiles hypertrophiées, et leurs granulations, normalement très fines et serrées, deviennent plus grosses et clairsemées. La paroi cellulaire s'amincit, et il nous semble, d'après nos coupes, voir que les cellules élaborent leurs granulations dans la lumière des capillaires.

Cotoyant avec un hyperfonctionnement et les processus régénératifs, on aperçoit quantités de noyaux pycnotiques qui montrent, d'autre part, une dégénérescence cellulaire.

c) *Chiens sacrifiés après la quatrième semaine* (82-64).

Les cellules acidophiles sont remplies de granulations assez grosses. On constate que certaines d'entre elles, ayant perdu toute leur charge, sont, pour ainsi dire, épuisées, et, entre les cellules complètement épuisées et les cellules encore en plein fonctionnement, il y a une gamme de cellules intermédiaires; les unes portent quelques rares granulations, les autres avec des noyaux assez volumineux et un protoplasme très étroit, sont dépourvues de granulations. On voit quantités de noyaux libres.

Chez le chien n^o 82, vers la périphérie; il n'existe que des cellules hypoacidophiles et des cellules basophiles. Peut-être, si nous avions examiné ce chien plus longtemps, après la pancréatectomie, nous aurions pu arriver à un stade basophilique de la glande pituitaire, ce que KRAUS a vu après l'examen de 21 hypophysés humaines diabétiques.

Ces métamorphoses des cellules hypophysaires

nous montrent, une fois de plus, l'unité cellulaire de cette glande, proposée par plusieurs auteurs, et enfin mise au point par le Professeur COLLIN. Nous voyons d'abord une disparition des cellules basophiles par une fonte holocrine, et une formation de colloïde hypophysaire, ensuite les cellules chromophobes (forme latente) se transforment en cellules éosinophiles (forme active de la glande pituitaire) ; celles-ci à leur tour, par une sécrétion mérocrine, perdant une quantité de leurs charges, se transforment en des cellules hypoacidophiles, et enfin, en cellules basophiles.

En somme, l'importante notion qu'il faut retenir, c'est l'augmentation des cellules éosinophiles et son évolution d'une façon anormale et exagérée chez les chiens dépancréatés. Si on envisage cette variété de cellules (forme active des éléments hypophysaires) on explique ainsi histologiquement l'hyperactivité de la glande pituitaire, démontrée physiologiquement au cours du diabète, et que nous avons mentionnée dans le premier chapitre.

Pour montrer que ces cellules sont la forme active de la glande hypophysaire, nous nous appuyons sur la constatation faite par Max ARON, sur l'hypophyse de l'embryon de mouton. Cet auteur a signalé, chez l'embryon de mouton, au stade de 100 à 125 mm., que l'hypophyse est uniquement formée de cellules principales. Au stade de 150 mm. (au début du quatrième mois de gestation) un grand nombre de ces cellules prend un caractère de colorabilité, montrant la présence de mitochondries, serrées dans leur cytoplasme, c'est-à-dire les cellules principales se transforment en cellules éosinophiles.

L'apparition de ces cellules précède de très peu les signes histologiques montrant l'activité des autres glandes endocrines par exemple, la formation des îlots de Langerhans se fait très peu après l'appari-

tion de cellules éosinophiles, au moment où les cellules basophiles font complètement défaut. MAX ARON a pu produire, d'autre part — très précocement — l'apparition des signes d'activité des glandes endocrines chez le fœtus de cobaye, par des injections d'extraits hypophysaires, ce qui montre la grande influence de l'hypophyse sur la formation des autres glandes endocrines. Or, ces deux constatations peuvent nous faire croire que la forme active des éléments hypophysaires est la cellule éosinophile ; son augmentation et son hypertrophie nous montrent l'activité manifeste de cette glande.

Mais que devons-nous voir dans l'augmentation de la colloïde hypophysaire ? La réponse à cette question est difficile : nous savons que chez les sujets âgés, la colloïde hypophysaire est augmentée alors que l'hypophyse présente physiologiquement des signes d'hypoactivité, mais, considérant que l'hypophyse des sujets âgés a une tendance marquée à une basophilie, et que c'est la fonte holocrine des cellules cyanophiles qui produit la colloïde, tandis que chez nos chiens l'augmentation de la colloïde est contemporaine de la diminution des cellules basophiles. Dans ce cas, l'augmentation de la colloïde chez nos chiens diabétiques, a peut-être, une autre signification : la destruction des cellules basophiles pour laisser la place aux cellules éosinophiles ? De plus, cette augmentation de la colloïde n'est que très transitoire dans l'hypophyse des chiens examinés par nous ; après la première semaine nous ne trouvâmes pas d'augmentation, mais, après la troisième semaine, au contraire, nous crûmes que la quantité de colloïde qui se trouve normalement dans le lobe intermédiaire, était diminuée et cela explique l'absorption rapide de la colloïde hypophysaire.

CAUSES D'ERREUR. — Deux faits pouvant nous induire en erreur nous tourmentaient quant aux résultats de nos expériences :

1° L'emploi de l'insuline qui, pour donner aux chiens une survie prolongée, nous semblait indispensable.

Or, l'administration d'insuline pour les raisons suivantes ne pouvait troubler nos résultats, d'autant plus que nous trouvâmes la même altération chez certains de nos chiens — à qui nous n'administrâmes pas d'insuline :

a) Nous tâchâmes de garder le niveau du sucre sanguin toujours plus élevé que la normale, et nous ne croyons pas que la quantité d'insuline, inférieure à ce qui est nécessaire normalement pour l'organisme, puisse provoquer une semblable perturbation.

b) L'administration d'insuline à des animaux — comme le Professeur COLLIN l'a déjà signalé — ne produit pas une augmentation de cellules éosinophiles ; cependant, il y a un point commun entre l'effet de la pancréatectomie, comme nous pûmes le constater, et l'effet de l'insuline dans l'augmentation de la colloïde. Le Professeur COLLIN a fait ses expériences sur le cobaye, et il a vu que l'administration d'insuline provoquait une intense production de substance de colloïde, que l'on retrouve dans les tissus nerveux (neurocrinie), et dans les capillaires.

c) Nous trouvâmes également chez nos chiens dépancréatectomisés, même sans administration d'insuline (sacrifiés au bout de quatre à cinq jours) une augmentation de colloïde. Au premier abord, il semble peut-être étrange que ces deux expériences opposées — c'est-à-dire l'administration de l'insuline d'une part, et la pancréatectomie, de l'autre — puissent produire le même effet, c'est-à-dire l'hyperproduction de la colloïde, mais, si on envisage le rôle essen-

tiel de cette glande dans la régulation humorale, on saisit bien que chaque fois qu'il y a trouble humoral, la glande pituitaire entre en hyperfonctionnement. De plus, comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre précédant, l'hypophyse sécrète plusieurs hormones différentes.

S'il est vrai que, par son hormone hyperglycémisante de HOUSSAY, elle peut être comptée parmi un des antagonistes du pancréas, il n'en est pas ainsi en ce qui concerne son hormone pancréatotrope de HOFFMANN et d'ANSELMINO.

2° Nous nous demandâmes si l'éosinophilie — telle que nous la constatâmes dans l'hypophyse de nos chiens — était due à une cachexie que l'animal subissait après l'opération.

Pour éviter cette erreur, nous examinâmes l'hypophyse de plusieurs chiens cachectiques, ayant au préalable subi une opération quelconque. L'examen histologique de leur hypophyse nous montra souvent une tendance à une éosinophilie, mais nous n'observâmes jamais l'augmentation des éosinophiles, telle que nous la trouvâmes chez les chiens diabétiques. De plus, si la confusion est, dans ce cas, possible avec les animaux qui sont restés diabétiques seulement quelques jours, l'aspect de l'hypophyse des chiens dépancréatés qui, grâce à l'insuline, eurent une survie prolongée, est si caractéristique qu'on ne peut l'attribuer à rien d'autre qu'à l'absence du pancréas.

L'influence de l'ablation des autres glandes endocrines sur la structure histologique de l'hypophyse

Il est aujourd'hui établi que l'hypophyse sécrète une ou des hormones qui stimulent les différentes

glandes endocrines (endocrino-stimuline). Nombreux expérimentateurs qui se sont occupés de cette question ont remarqué que l'ablation de l'hypophyse chez divers animaux provoquait un hypofonctionnement des autres glandes à sécrétion interne, de même que l'injection répétée de l'extrait antépituitaire augmentait leur activité.

L'examen histologique de ces glandes, après l'ablation de l'hypophyse, montre également des signes d'atrophie, tandis que, au contraire, après l'administration de l'antélobine, on remarque des signes d'hyperplasie. Aucune de ces glandes : surrénales, thyroïdes, parathyroïdes, les gonades et le pancréas, ne semblent avoir échappé à cette règle.

Ainsi, ayant constaté par nos examens histologiques des signes d'hyperactivité dans l'antépituitaire de nos chiens dépancréatés, nous nous demandâmes si l'ablation des autres glandes endocrines ne pourrait provoquer les mêmes perturbations dans la structure du lobe antérieur de l'hypophyse. En un autre mot, si l'absence d'une hormone ne déclenchait pas un hyperfonctionnement de la glande excitatrice (c'est-à-dire l'hypophyse) pour rétablir l'équilibre rompu.

Nous trouvâmes, dans la littérature médicale, une foule d'observations qui concordaient avec notre idée, surtout en ce qui concerne les glandes thyroïdes et les glandes sexuelles.

L'état de l'hypophyse après la thyroïdectomie

ROGOWITCH constata, pour la première fois, que l'ablation du corps thyroïde, chez le lapin, provoquait une hypertrophie de l'hypophyse. Après lui, divers auteurs (THAON, ROUSSELOT, LUCIEN, etc.), montrèrent le même fait chez divers animaux. Egalement, en cli-

nique humaine on a constaté de l'hypertrophie et des signes d'hyperactivité de l'hypophyse, chez les malades présentant des syndromes hypothyroïdiques (BERBERICH, LANGHANS, ASCHOFF, etc.). Voulant savoir quel est le sens de direction de cette hyperplasie, et comparer l'hypophyse des chiens thyroïdectomisés, avec celle de nos chiens diabétiques, nous enlevâmes les deux thyroïdes d'un chien, respectant les parathyroïdes exclues des glandes. Quinze jours après, l'animal fut sacrifié. Nous constatâmes macroscopiquement une augmentation de volume du corps pituitaire, et l'examen histologique nous montra une augmentation notable des vésicules de colloïde dans les lobes, antérieur et surtout intermédiaire.

Bien que nous aperçûmes une diminution des cellules chromophobes, remplacées par des cellules éosinophiles et basophiles, l'aspect des éosinophiles ne fut pas semblable à ce que nous trouvâmes dans les chiens dépancratés. Ici, les cellules n'étaient pas hypertrophiées, et leurs granulations étaient très fines et serrées.

L'état de l'hypophyse après castration

Cette question fut étudiée par différents auteurs. En 1905, FICHERA remarqua que l'ablation des gonades, chez le mâle ou la femelle, augmentait le volume de l'hypophyse. Histologiquement il constata également que le nombre des cellules éosinophiles était augmenté. Après lui, MARRASSINI, SIMORINI, KON, KOLDE, etc., à leur tour, vérifièrent cette constatation. ADDISON, cependant, qui examina le corps pituitaire longtemps après la castration, décrivit, au contraire, une basophilie. EVANS montra que la castration chez les rats augmentait l'activité hypophysaire. SCHLEIDT,

à son tour, décrivit une modification importante, d'une autre nature, dans l'hypophyse des castrats : c'est l'apparition des cellules de castration, qui sont des éléments volumineux, légèrement basophiles, très vasculaires, avec un noyau excentrique. L'injection de folliculine fait disparaître ces cellules. MORTICARD remarqua que la folliculine entraîne une prolifération des tissus antéhypophysaires.

Nous-même, avant d'avoir connaissance de ces travaux, fîmes nos expériences avec des cobayes. Nous castrâmes des cobayes mâles et deux femelles. Deux mois après l'opération ces animaux furent sacrifiés (ainsi que deux cobayes témoins) et nous constatâmes une augmentation de volume appréciable de leur hypophyse. A l'examen histologique nous trouvâmes une augmentation, en nombre aussi bien qu'en volume, de cellules éosinophiles qui nous persuadèrent d'une hyperactivité de cette glande.

L'hypophyse des animaux surréno-privés

Dans ce cas l'expérience est beaucoup plus difficile, car les animaux qui sont privés des deux surrénales ne vivent pas plus de deux jours. Nous n'avons d'ailleurs pas trouvé, dans la littérature française ou étrangère, aucune expérience dans ce domaine. Cependant l'examen de l'hypophyse de deux chiens surrénalectomisés unilatéralement, sacrifiés un mois environ après l'opération, nous montra une forte réaction éosinophilique, telle que nous pûmes la rencontrer dans le chien diabétique.

En somme, nous pûmes constater que l'ablation de chaque glande endocrine produit une perturbation évidente dans la cytologie hypophysaire, ce qui marque l'hyperfonctionnement de cette glande.

La sécrétion hypophysaire

Devant une question aussi angoissante que celle de la sécrétion hypophysaire, une réponse précise, avec nos connaissances actuelles, n'est pas permise. D'une part, comme nous venons de le voir, les histologistes modernes — avec juste raison — n'admettent qu'une seule souche cellulaire, ne différenciant les unes des autres que par leur phase sécrétoire. D'un autre côté, le nombre des principes actifs — que différents physiologistes attribuèrent au corps pituitaire — va de jour en jour croissant. Jusqu'ici — sans compter les produits actifs que l'on trouve en plus grande quantité dans le lobe nerveux, et qui, très probablement, appartiennent au lobe glandulaire, émigré dans le lobe postérieur — on a attribué quinze principes actifs à l'antépituitaire ; parmi eux, trois agissent sur le métabolisme des hydrates de carbone. Cependant aucune des substances n'a été obtenue à l'état pur, pour lui attribuer une valeur spécifique et distincte.

Ces deux faits, c'est-à-dire l'unité des cellules hypophysaires et la pluralité des substances actives qu'elle élabore, semblent au premier abord, très discordantes ; comment, une cellule hypophysaire — disent certains auteurs, ne voulant pas admettre l'unité de cellules hypophysaires — peut-elle élaborer tant de principes actifs ?

Le Professeur COLLIN répondit à cette question en disant que la parenté génétique des éléments glandulaires n'interdit pas de supposer que leurs caractères successifs soient en rapport avec des changements de leur fonction sécrétoire.

Quoi qu'il en soit, dans nos expériences de l'ablation du pancréas, des thyroïdes, des surrénales et des

glandes sexuelles, nous provoquâmes chez nos animaux une hyperplasie de l'hypophyse et une augmentation des cellules éosinophiles, bien que d'un aspect plus ou moins différent, mais toujours dans le même sens.

D'un autre côté, ces substances, appelées adrénalotropes, thyréotropes, pancréatotropes, ont une propriété commune — tout au moins les produits que nous possédons — par exemple, le principe adrénatropé, injecté à des animaux, produit une hyperplasie de la surrénale, en même temps que la glande thyroïde et le pancréas.

C'est ainsi, qu'ARON, par l'injection de l'hormone thyréotrope provoqua chez le fœtus de cobaye des développements précoces des îlots de Langerhans, qu'il attribua à l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde. L'année suivante, HOFFMANN et ANSELMINO, qui firent le même ordre d'expériences montrèrent que la présence du corps thyroïde n'est pas nécessaire pour que l'hormone thyréotrope produise le développement précoce des îlots de Langerhans ; l'hormone thyréotrope a donc le pouvoir pancréatotrope direct.

Les meilleurs spécialistes de la question — comme COLLIN — admettent que les extraits adrénalotropes sont contaminés par des substances thyréotropes et gonadotropes, et que, si on essaye de les séparer, on en détruit le principe actif.

Quant au principe hyperglycémiant de HOUSSAY (comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent) son expérience est très discutée. Certains auteurs, comme LONG et LUKENS, qui ont récemment travaillé sur les animaux surrénalectomisés, attribuèrent ce rôle hyperglycémiant au principe adrénalotrope. En effet, si la pancréatectomie chez le chien hypophyso-prive provoque un diabète atténué, il est impossible de rendre diabétique, par ablation du pancréas, le chien

surrénoaloprive ; les véritables antagonistes du pancréas sont donc les surrénales, et non pas l'hypophyse. On peut également expliquer que si la pancréatectomie et l'hypophysectomie simultanées provoquent une diabète plus atténué que la pancréatectomie seule, c'est que, en présence de l'hypophyse, le processus stimulant exerce sur les surrénales seules, ce qui élève la glycémie ; l'ablation de l'hypophyse annule cette réaction.

Aucune conclusion ne peut être donnée aujourd'hui, avec les connaissances peu précises que nous possédons, surtout en ce qui concerne les substances endocrinotropes de l'antéhypophyse. Cependant, nous croyons qu'il est vraisemblable que toutes nos différentes hormones, si elles ne sont pas identiques, sont extrêmement voisines les unes des autres, et rien ne nous empêche de supposer qu'il y a un seul principe actif (endocrinotrope) secrété par les cellules éosinophiles qui stimulent toutes les glandes à sécrétion interne.

L'exagération de l'activité de l'hypophyse rompt l'équilibre dans un sens ou dans l'autre, suivant la réception des différentes glandes endocrines. Nous reviendrons sur ce sujet dans le chapitre clinique.

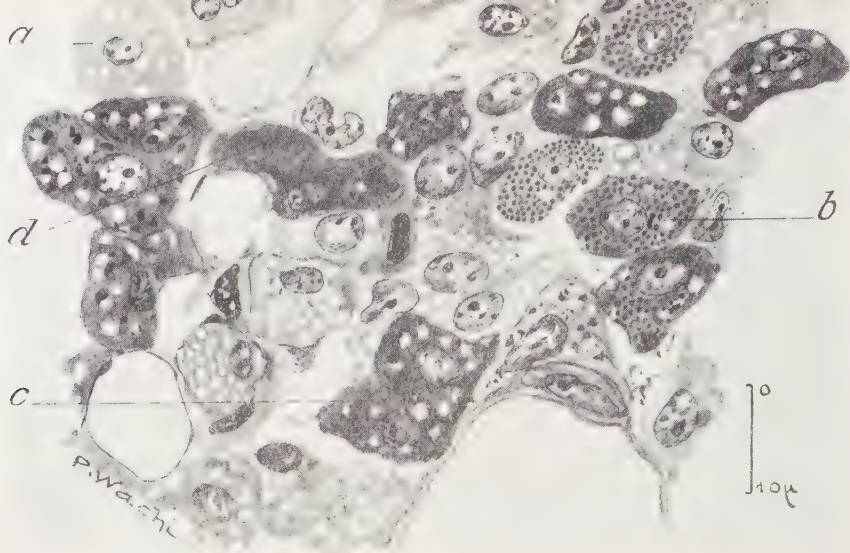


FIG. 2. — *Hypophyse d'un chien normal.*

- a) cellule principale ;
- b) cellule éosinophile ;
- c) cellule cyanophile ;
- d) cellule hypercyanophile.

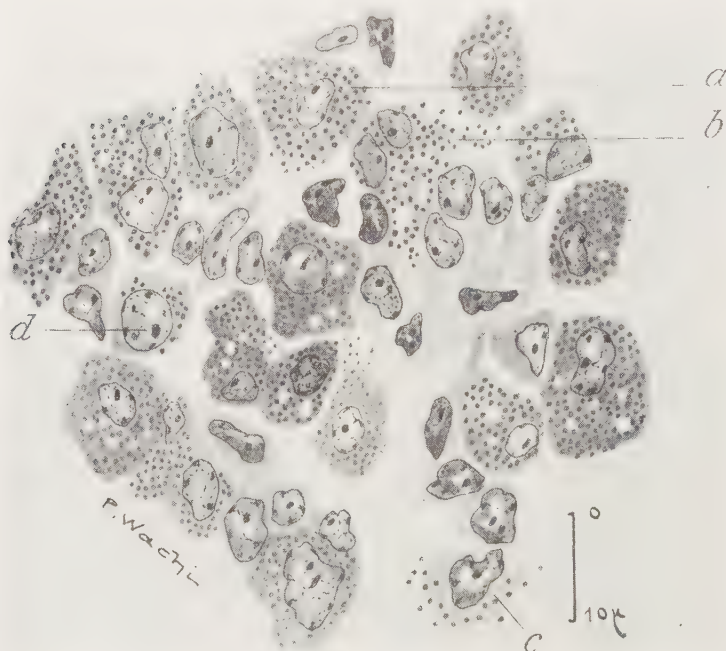


FIG. 3. — *Chien n° 82.*

Une portion du lobe chromophile où l'on distingue :

- a) cellule éosinophile hypertrophiée ;
- b) la paroi cellulaire semble être rompue, et la cellule perd ses granulations ;
- c) la cellule hypoéosinophile, avec quelques granulations éosinophiles ;
- d) cellule épuisée avec un noyau hypertrophié.

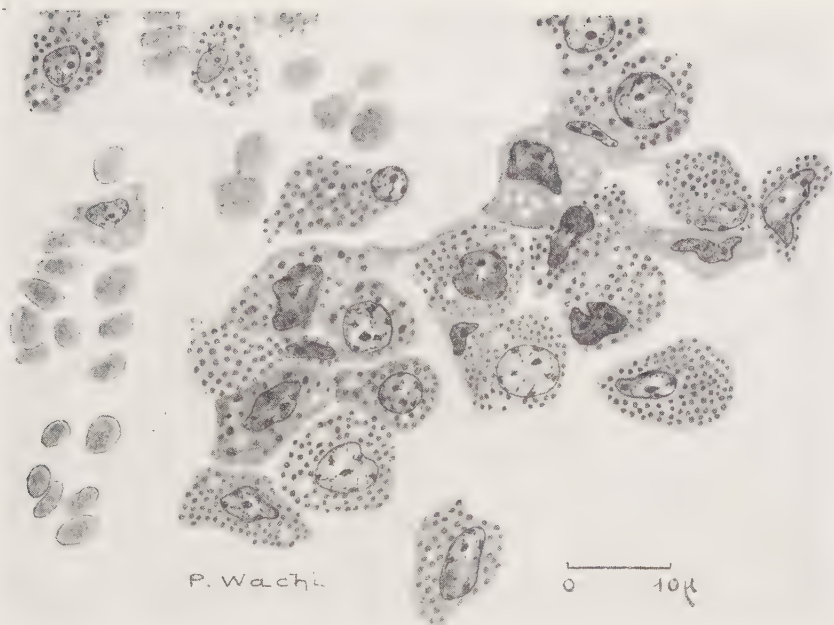


FIG. 4. — Chien n° 65.

Une portion du lobe chromophile, où l'on voit des cellules éosinophiles hypertrophiées, avec des granulations plus grosses et moins serrées que chez le chien normal.

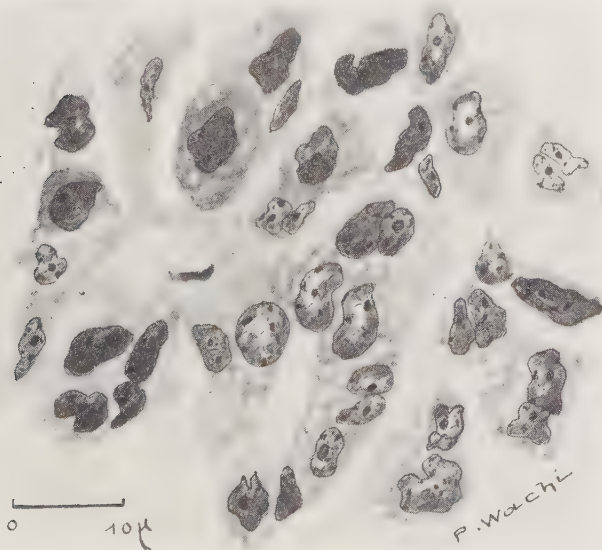


FIG. 5. — Chien n° 14.

Une portion du lobe antérieur, composé de cellules chromophobes, avec des noyaux mal définis, et quantités de pycnoses,

CHAPITRE III

CLINIQUE

Le parallélisme de l'hyperactivité de l'hypophyse avec le taux du sucre sanguin

La fréquence du diabète est grande au cours de l'acromégalie et du gigantisme : ne discutons plus sur la nature de cette glycosurie dont nous avons assez longuement parlé dans le premier chapitre, et que nous avons attribuée à un hyperfonctionnement du lobe antérieur. Voyons maintenant, existe-t-il un diabète hypophysaire sans syndrome d'acromégalie et de gigantisme ?

Il est assez fréquent, dans la littérature médicale, de trouver des observations signalées dans différents pays, et qui affirment l'existence d'un tel diabète, sans aucun syndrome *apparent* d'acromégalie. C'est ainsi que le malade de ROSENTHAL, âgé de 41 ans, succomba à un diabète sucré, grave, sans aucun signe d'acromégalie, et à l'autopsie duquel on trouva un sarcome de corps pituitaire.

MESSENGLIA a signalé trois cas ; d'autres, comme GROSSMANN, BERNHARDT, RATH, MULLER, STERNBERG, etc., en présentent d'autres. STINTZING rapporte l'histoire d'une malade, avec une polyurie et glycosurie intenses, dont la radiographie montra une tumeur hypophysaire.

Sans avoir besoin de multiplier les observations qui abondent dans la littérature médicale, nous croyons qu'il faut admettre, à côté du diabète pancréatique et surrénalien, un diabète d'origine hypophysaire, dû à un hyperfonctionnement de cette glande. Un fait, très intéressant, vient de renforcer cette thèse : c'est la constatation d'une glycosurie durant la gestation. Le Professeur Marcel LABBÉ donne la statistique suivante : chez la femme normale, enceinte, il y a 5,8 % de cas de glycosurie à jeun, et 30 % de glycosurie provoquée. Or, pendant cette période les signes d'hyperfonctionnement de l'hypophyse sont manifestes, physiologiquement autant qu'histologiquement. L'accouchement qui remet l'hypophyse à son activité normale fait disparaître la glycosurie.

L'acromégalie s'oppose par sa pathogénie, à la cachexie hypophysaire, ou maladie de Simmonds, qui est due à une atrophie plus ou moins complète du lobe antérieur. Les signes capitaux de cette maladie sont également le contraire de ceux que l'on rencontre dans l'acromégalie. Sans vouloir entrer dans des détails, signalons simplement que l'amaigrissement, l'aménorrhée, la diminution du métabolisme de base, les troubles mentaux, et enfin l'hypoglycémie sont les symptômes essentiels de la cachexie hypophysaire. Ce qui nous intéresse spécialement dans cet exposé c'est de voir, une fois de plus, le rôle important, de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone, d'autant plus que dans cette maladie, qui est provoquée par un hypopituitarisme, la *régulation* du taux du sucre est bouleversée. Non seulement chez les différents sujets atteints de cette maladie, le taux du sucre sanguin est très différent, mais chez un seul individu la quantité de sucre varie d'un examen à l'autre.

L'observation que, brièvement nous citons, nous en fournit un exemple :

H. C., âgée de 38 ans, entre dans le service du Professeur FIESSINGER, à l'hôpital Necker, le 24 novembre 1936, présentant des troubles psychiques. Nous ne possédons aucun renseignement sur les antécédents de la malade, si ce n'est les troubles mentaux qu'elle présentait à un tel degré que l'on fut obligé de la séparer de son enfant ; le résultat de tout examen clinique est négatif, excepté un amaigrissement considérable, et la présence du sucre et des corps acétoniques dans l'urine. Le jour même de la rentrée, elle reçoit 20 unités d'insuline. Le lendemain, après une ponction lombaire, on lui administre 10 unités d'insuline. Une heure et demi après une convulsion généralisée survient et la malade tombe dans un coma complet. Son état s'améliore à la suite de l'administration du sérum glucosé. L'examen au laboratoire ne nous révèle aucun trouble autre que ceux qui concernent le métabolisme des hydrates de carbone. L'injection de l'insuline qui avait été faite avant d'avoir pris connaissance du résultat du sucre sanguin, fait baisser le taux du sucre à 0,45 par litre. On sut ensuite que la malade, malgré sa glycosurie et son acétonurie, n'avait qu'une glycémie très basse. La malade meurt quelques jours après.

A l'autopsie, on ne peut observer aucune lésion. L'hypophyse que nous avons prélevée nous semble macroscopiquement normale, mais l'examen histologique nous révèle par contre un processus dégénératif dans toute l'étendue de l'hypophyse antérieure. Les cellules éosinophiles ont presque disparu et on ne voit que quelques cellules basophiles disséminées (fig. 5).

Devant une telle malade dont l'histoire des antécédents totalement nous manquait, il était vraiment difficile de penser à un trouble hypophysaire, mais après l'examen de son hypophyse nous sommes tout

prêts de croire que la cause de tous ces troubles avait une origine hypophysaire.

MM. Pierre AUGIER et Paul COSSA qui viennent de publier un article très intéressant dans le *Journal Médical Français*, décrivent l'anorexie mentale, d'ori-

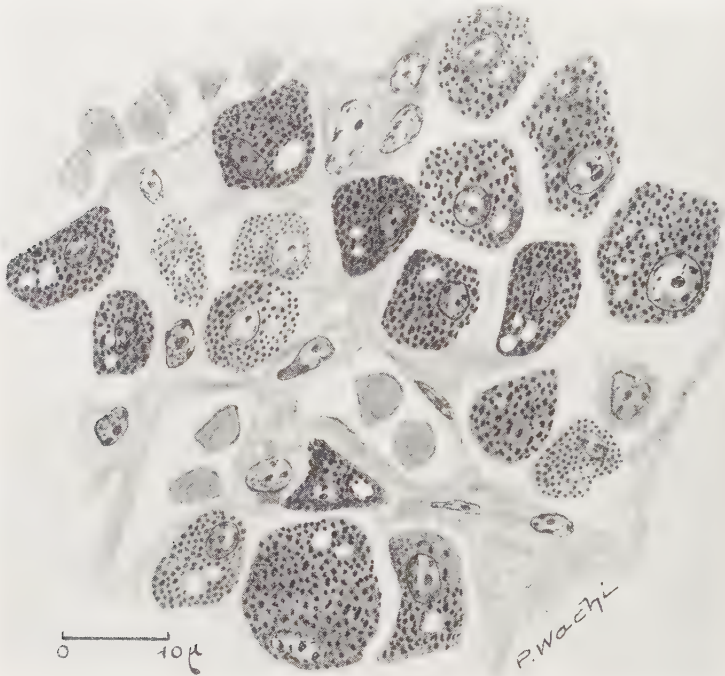


FIG. 6.

Une portion de la coupe contenant une plus grande quantité de cellules éosinophiles que le reste. Cependant, on n'en voit que quelques rares.

gine antéhypophysaire, et rapprochent cette maladie, par ses troubles digestifs et nerveux, à la cachexie de Simmonds. Ils nous donnent des observations qui, sur plusieurs points ressemblent à notre cas.

Dans toutes ces observations, la glycémie est basse, et surtout les preuves d'hyperglycémie provoquée sont totalement anormales et toujours nettement in-

férieures à la normale. Si nous nous reportons aux expériences physiologiques que nous avons déjà signalées, nous voyons clairement que l'expérimentation est d'accord avec la clinique.

Hypopituitarisme et le diabète

Au gigantisme s'oppose les syndromes d'infantilisme qui sont dûs à un hyperfonctionnement de l'hypophyse. La littérature médicale nous apporte un nombre important d'observations de diabète avec infantilisme.

Le développement des idées modernes sur la relation entre le lobe antérieur de la glande pituitaire et la fonction des îlots de Langerhans rend important le côté clinique pour examiner soigneusement les cas où le diabète est associé avec un syndrome poluri-glandulaire d'origine hypophysaire. Nous avons vu l'effet hyperglycémiant de l'hypophyse, et, parallèlement une hypoglycémie pituitaire quand la fonction de cette glande est dérangée, mais il semble étrange de trouver de multiples observations diabétiques liées à des syndromes d'hypopituitarisme. Cependant, si nous nous rapportons aux actions stimulantes de l'antépituitaire sur les îlots de Langerhans et à l'hyperinsulinémie, à la suite de l'administration d'extrait hypophysaire, que nous avons décrites dans le chapitre physiologique, nous pourrions interpréter ce fait contradictoire.

Certains auteurs ont attribué l'infantilisme comme suite d'un trouble de sécrétion insulinienn, comme le Professeur Marcel LABBÉ qui nous rapporte plusieurs observations où le diabète est associé avec l'infantilisme ; il n'attribue pas ces cas à l'insuffisance hypophysaire, et il dit que l'infantilisme est lié à une insuffisance de la sécrétion pancréatique.

FLIEDERBAUM va encore plus loin, et il propose le traitement insulinién dans certains cas d'infantilisme, même sans diabète.

R. G. GIBSON et W.-M. FOWLER rapportent tout récemment huit cas de diabète, liés aux syndromes d'infantilisme (4 garçons et 4 filles entre 16 et 20 ans) et ces observations nous donnent des renseignements fort intéressants.

Le diabète, chez un garçon et une fille se développa à l'âge de 8 ans ; chez deux autres garçons et une fille à 12 et 13 ans ; un garçon et deux filles furent atteints de diabète après la puberté. Ces auteurs racontent tous les degrés de nanisme proportionné. Tandis que chez deux de ces patients l'infantilisme était partiel, les autres présentaient des syndromes nets d'infantilisme.

L'examen de la selle turcique à la radiographie était normale chez quatre d'entre eux ; chez les quatre autres elle était légèrement plus petite que la normale. Ces auteurs n'attribuent pas le nanisme comme étant le résultat d'une condition diabétique, et ils croient que chez ces malades l'idée de FLIEDERBAUM, dans la pathogénie de l'infantilisme, n'est pas confirmée.

Etienne MAY et F. LAYANI rapportent l'observation d'une jeune fille âgée de 16 ans, qui entre à l'hôpital Cochin pour diabète avec amaigrissement. Elle présente des syndromes d'insuffisance poluriglandulaires. Régulée à 15 ans, elle voit ses règles disparaître à l'âge de 16 ans. Le métabolisme de base est diminué (34 %) ; elle présente en même temps une acrocyanose. z

Après un traitement insulinique, le diabète pancréatique est amélioré, mais les règles sont toujours absentes, et le métabolisme de base est à 30 %. L'acrocyanose persiste.

Bien que ces auteurs attachent ces syndromes poluriglandulaires au diabète sucré, nous croyons qu'il s'agissait plutôt d'une insuffisance hypophysaire, et

le malade, dans de semblables cas, peut bénéficier d'une opothérapie hypophysaire. L'observation nous montre clairement que, à côté des syndromes d'infantilisme liés à un diabète sucré antérieur, il existe des diabètes sucrés dus à l'insuffisance hypophysaire et, dans ce cas, le malade peut bénéficier, associé avec un traitement insulinique, d'un traitement hypophysaire.

M. M..., âgé de 16 ans, garçon boucher, envoyé par les Assurances Sociales, avec le diagnostic de méga-dolichocolon, entre à l'Hôpital Necker (service du Prof. FIESINGER), le 10 mars 1936, mais ce malade nous intéresse par tout autre syndrome. En effet, depuis mars 1935, une polyurie et une polydipsie intenses attirent l'attention de sa mère, et, comme elle nous raconte, malgré la conservation d'appétit (peut-être même exagérée) elle trouve que son fils maigrit de plus en plus.

Il n'y a aucun antécédent héréditaire et collatéral à signaler, mais (d'après sa mère) bien portant et se développant normalement jusqu'à l'âge de 11 ou 12 ans, elle remarqua que depuis ce moment l'enfant ne grandissait plus, et devenait gras de plus en plus jusqu'en mars 1935. C'est à ce moment qu'il eut, en même temps que des crises abdominales douloureuses répétées, des signes de polyphagie, de polydipsie et de polyurie, et surtout un amaigrissement notable (il perdit 6 kg. en un an).

A l'examen, l'enfant, âgé de 16 ans, n'en présente que 11 ou 12. Il mesure 1 m. 39 et pèse 31 kg. Le métabolisme de base est de + 14 %. L'appareil génital a conservé totalement l'aspect infantile ; les testicules sont descendues dans les bourses, mais sont extrêmement petites ; l'absence complète du développement pilaire dans la région pubienne et axillaire, tout cela nous montre clairement que cet enfant présente des syndromes d'infantilisme.

Il urine 2 l. 500 par 24 heures, contenant 60 gr. par

litre de glucose. Présence d'acétone. Glycémie 3 gr. 89 par litre.

On met le malade à un régime diabétique, avec traitement insulinique. Le premier jour il reçoit 20 unités que l'on augmente progressivement jusqu'à 60 unités journallement. La glycosurie diminue et on obtient une notable amélioration du malade.

Au 3 mai il pèse 35 kg. 500 ; on lui donne de l'extrait hypophysaire (20 cg.) tous les deux jours. Diminution de quantité d'urine (le malade qui urinait deux litres et demi environ en 24 heures n'urine plus qu'un litre et demi. Cependant il reçoit 60 unités d'insuline jusqu'au 1^{er} juin. A ce moment on lui injecte 2 cm³ d'antélobine ; dès ce jour la quantité d'urine baisse notablement et on peut abaisser le taux d'insuline jusqu'à 20 unités. La glycémie tombe de 2 gr. 11 à 1 gr. 60. Le malade reçoit régulièrement, tous les deux jours, 2 cm³ d'antélobine jusqu'au 11 août 1936, date à laquelle il quitte l'hôpital.

Le poids de ce patient avait augmenté pendant la cure insulinique, mais sa taille resta toujours la même ; ce n'est qu'après le traitement par l'antélobine malgré que celle-ci ne contienne que l'hormone Gonadotrope que nous pûmes constater (en deux mois) une augmentation de deux centimètres ; cependant l'aspect d'infantilisme persista. Nous n'avons plus revu ce malade.

Nous avons encore trouvé une autre observation semblable à la nôtre. M. A. BRETON rapporte le cas d'une fillette âgée de 10 ans chez qui il trouva le syndrome d'insuffisance hypophysaire avec diabète. L'administration de l'extrait hypophysaire, per os, provoqua une amélioration nette de ce diabète infantile, grave et tenace.

La conclusion, très importante, que nous tirons de ces observations est l'amélioration du diabète par l'injection d'antélobine, ce qui prouve cliniquement l'influence de l'hypophyse dans la stimulation du pancréas.

En même temps que M. M..., nous avons un autre malade à l'hôpital, dont nous croyons le cas instructif, en tant qu'opposé.

Il s'agit d'un diabétique âgé de 19 ans, dont la maladie débuta après une furonculose en octobre 1935. Il se présente à l'hôpital le 16 juin 1936, à la suite d'une autre poussée de furoncles. Polyurie intense (2 l. 50 à 3 litres en 24 heures), avec 87 gr. de sucre par litre ; présence d'acétone ; glycémie 3 gr. 2.

Traité par l'insuline (60 unités par jour) une sensible amélioration se fait. A partir du 7 juillet, en même temps que l'insuline, il reçoit 2 cm³ d'antélobine, mais le résultat fut surprenant. La quantité d'urine s'éleva de 2 l. à 9 l. et la glycémie augmenta (3 gr. par litre).

Ces deux observations sont excessivement intéressantes et nous montrent qu'un seul produit chez deux sujets différents agit dans deux directions opposées. Nous en concluons que le lobe antérieur peut provoquer un diabète dans les deux sens opposés, c'est-à-dire par son activité autant que par son inactivité. Lorsque l'équilibre humoral des glandes endocrines (les deux antagonistes : le pancréas et les surrénales) qui jouent un rôle dans le métabolisme des hydrates de carbone, est dérangé, l'activité de l'hypophyse ne fait que stimuler cet état.

Ces deux observations peuvent peut-être servir à montrer qu'une substance hyperglycémiant qui agit directement n'existe pas dans l'extrait d'hypophyse, mais ce dernier agit en stimulant les surrénales pour provoquer une hyperglycémie, en même temps que sur le pancréas pour produire une hypoglycémie. Lorsque ces deux antagonistes sont en parfait état, l'équilibre est rétabli, mais au contraire, en cas de déficience de l'un des deux (il s'agit souvent du pancréas), l'équilibre est rompu et l'hypophyse ne fait qu'augmenter ce déséquilibre.

Participation de l'hypophyse dans la pathogénie du diabète pancréatique

Nous avons vu que le diabète expérimental chez le chien produit dans son hypophyse des perturbations et l'examen histologique nous montre des signes d'hyperactivité. Diverses expériences — comme celles de HOUSSAY ou de LÉON KEPINOV — et que nous avons déjà vues, révèlent également les signes d'hyperpituitarisme. Dans la clinique humaine, certains auteurs ont constaté que les hormones antéhypophysaires sont éliminées dans l'urine des individus diabétiques en quantité supérieure à ce qui est normalement éliminé. Certaines constatations dans l'évolution du diabète montrent également que l'hypophyse a un rôle important dans la pathogénie du diabète. En effet, le diabète est grave chez les jeunes gens et nous savons que l'activité de l'hypophyse est plus accentuée chez les jeunes que chez les vieillards chez qui le diabète est bénin. Un autre exemple : c'est l'aggravation du diabète au cours de la gestation où l'hypophyse est en hyperactivité. Ces diverses constatations ont fait se rendre compte certains cliniciens du facteur hypophysaire qui augmente notablement la gravité du diabète chez certains individus. Basés sur cette idée ils ont agi directement sur le corps pituitaire, soit par radiothérapie, soit par opération chirurgicale. L'amélioration qu'ils ont pu obtenir est très intéressante au point de vue physiologique, ce qui montre l'exactitude de nos expériences.

Il semble que HUTTON, de l'Illinois, fut le premier qui fit une radiothérapie hypophysaire chez un diabétique.

Dans la littérature française nous avons trouvé deux cas intéressants à signaler :

Le docteur Merle, de Clermont-Ferrand, rapporte l'observation suivante :

Mme P..., âgée de 30 ans, atteinte d'un diabète grave avec amaigrissement intense, et qui a présenté deux comas diabétiques, entre à l'hôpital en octobre 1933. A cause de l'inefficacité du traitement insulinique, on lui fait une irradiation dans la région hypophysaire ; la dose employée est sensiblement correspondante à $1/3$ de la dose stérilisante pour l'ovaire, c'est-à-dire action freinatrice sur l'hypophyse et non destructive. Le deuxième jour on constate une diminution considérable de la glycosurie et de la glycémie ; on put abaisser progressivement la dose d'insuline. La malade reprend du poids.

De Marseille, J. PIÉRI et P. SARRADON nous donnent l'observation d'un jeune homme diabétique insulino-résistant qui fut traité par des irradiations dans la région hypophysaire. Après une série de six séances, l'action de l'insuline fut réactivée intensément. Le poids augmenta et la glycémie diminua sensiblement.

Dernièrement, MM. PUECH, C. LOBO-ONELL et E. LELU, rapportent le cas d'un jeune homme atteint d'un diabète extrêmement grave, chez qui (pour la première fois) on fit une opération chirurgicale dans le but d'une hypophysectomie, ce qui donna un résultat satisfaisant; le malade mourut cependant au cours d'une tuberculose pulmonaire.

Ces observations sont extrêmement instructives pour les renseignements qu'elles nous fournissent au point de vue physiologique; mais que devons-nous conclure au sujet de ces applications dans la clinique humaine ?

Malgré le succès apparent que l'on peut obtenir, nous ne croyons pas qu'on ait aujourd'hui le droit de faire entrer de pareilles interventions dans la clinique humaine, car, sans compter les difficultés et

les risques que court le malade, cette glande est beaucoup trop précise dans l'organisme humain pour qu'aucune tentative puisse être faite pour la supprimer, et d'autre part, nous croyons que l'amélioration obtenue est plutôt subjective qu'objective. S'il faut intervenir, il est beaucoup plus logique de le faire sur les surrénales, car les résultats obtenus sont beaucoup plus intéressants. On a même apporté la guérison à un diabétique grave après l'extirpation d'une surrénale.

Bien que sortant de notre domaine, nous sommes obligés de signaler les résultats obtenus après l'intervention sur les surrénales.

Après avoir su, par BLUM en 1907 et MEYER en 1908, l'antagonisme des surrénales vis-à-vis du pancréas, et que l'ablation simultanée des deux glandes ne provoquait aucune glycosurie chez l'animal, OPPEL fit sa première surrénalectomie chez les diabétiques. L'observation que nous apporte le résultat favorable de cette intervention fut donnée par GINOPIÉRI. Après lui DONATI coupa, au ras le nerf de la surrénale gauche chez une diabétique de 54 ans, dont la glycémie était en moyenne de 2,85 par litre. Après cette intervention le taux du sucre baisse à 1,20. La glycosurie disparaît, mais réapparaît légèrement un an après. L'auteur explique ce fait par le développement compensateur de la surrénale droite.

CORACHAN et SIMARRO ont apporté en 1930 des observations analogues et nous donnent même le résultat de la guérison complète. En 1933, GIORDANO publia plusieurs cas opérés avec succès.

Ces observations nous montrent clairement que le véritable antagoniste du pancréas sont les surrénales, et, comme nous avons déjà insisté, l'hypophyse par son action stimulante ne fait qu'augmenter, en cas de diabète, ce déséquilibre humoral.

Examen histologique de l'hypophyse chez les diabétiques

KRAUS, en 1921, après avoir examiné 23 hypophyses diabétiques constata la modification constante du lobe antérieur. Chez les sujets jeunes, il trouva l'hypophyse plus petite, avec une notable diminution des cellules éosinophiles, petites et de forme spéciale avec un noyau pycnotique. Il attribua ces modifications dégénératives à un facteur toxique du diabète, mais ces modifications peuvent manquer chez les diabétiques âgés. Nous avons eu l'idée de faire une étude histologique des diabétiques, parallèlement à l'étude des hypophyses de nos chiens dépancréatés, mais malheureusement nous ne pûmes trouver un nombre suffisant d'hypophyses et de celles que nous prélevâmes dans le service du Professeur FIESSINGER, nous ne pûmes tirer aucune conclusion, car les malades moururent à la suite d'une septicémie ou d'une maladie intercurrente; dans ces hypophyses nous trouvâmes des signes complètement discordants, même chez les malades morts au cours d'une même maladie. Nous trouvâmes parfois une prédominance éosinophilique, tandis que chez d'autres les cellules basophiles étaient plus nombreuses, de telle sorte que nous ne pûmes rien conclure à l'examen histologique de ces malades.

Nous ne sommes cependant pas surpris du désaccord constaté dans l'étude des hypophyses diabétiques, car d'une part les maladies intercurrentes comme la tuberculose, la pneumonie et septicémies à la suite desquelles nos malades décédèrent, sont chacune d'elles capables de provoquer un remaniement cellulaire et d'autre part il faut se rendre compte de l'âge du patient et celle de la maladie, et enfin l'état des autres glandes endocrines. Evidemment, avec tous

ces facteurs pouvant changer l'aspect histologique de l'hypophyse, nous ne nous attendimes pas à trouver des résultats aussi nets que ceux trouvés chez les chiens dont nous eûmes l'exacte connaissance.

Nous trouvâmes cependant chez deux de nos malades (dont l'un mourut du coma diabétique) une telle prolifération des cellules éosinophiles que nous pûmes juger un hyperfonctionnement dans ce cas; l'autre est la malade dont nous avons donné le résumé de l'observation et qui mourut dans un coma hypoglycémique. Son hypophyse nous montra des signes de dégénérescence, avec de très rares cellules éosinophiles : nous rapprochons son cas à la maladie de Simmonds.

CONCLUSIONS

Malgré le nombre considérable d'expérimentateurs qui ont travaillé sur l'hypophyse, nous sommes encore bien loin d'avoir entre nos mains une donnée précise sur son fonctionnement et sur les rôles divers qu'elle joue dans l'organisme.

Nous crûmes indispensable, pour toutes les recherches biologiques (pour une question surtout telle que l'hypophyse) d'avoir recours à diverses méthodes d'investigation, car ni l'histologie seule, avec l'imparfaite technique que nous possédons aujourd'hui n'est capable de nous donner un résultat satisfaisant, ni l'expérimentation physiologique sans l'appui de la clinique ne peut nous fournir des renseignements suffisants.

Les observations cliniques nous orientent souvent vers une bonne direction et nous donnent de meilleurs résultats; cependant les possibilités de l'expérience sont presque fermées dans ce domaine et rendent cette méthode d'observation également imparfaite.

D'un autre côté, si en partant de diverses méthodes d'investigation, on obtient des résultats analogues et concordants cela prouve qu'on a suivi le bon chemin; dans le cas contraire, on cherche à trouver l'erreur et à la corriger, ou à interpréter les résultats discordants d'une façon satisfaisante. C'est pour cela que la conclusion que nous donnons ici est le fruit des travaux physiologiques antérieurs, de nos recherches histologiques et de nos observations cliniques.

I. — L'hypophyse, cette glande maîtresse de l'organisme — selon l'expression de CUSHING — est avant tout un organe régulateur. Elle établit, par son principe somatotrope, non seulement une harmonie de l'accroissement des extrémités, mais encore un équilibre sécrétoire entre le système endocrinien.

II. — En effet, elle sécrète une ou des substances qui stimulent, sans exception, les différentes glandes à sécrétion interne. La suppression de l'hypophyse provoque une atrophie de toutes les autres glandes et nous avons montré qu'inversement l'absence d'une glande endocrine, comme les surrénales, les thyroïdes, le pancréas et les glandes sexuelles, provoquent un hyperfonctionnement de l'hypophyse.

III. — Cette hyperplasie du lobe antérieur de l'hypophyse que nous avons constatée par l'étude histologique (augmentation, hypertrophie et aspect caractéristique des cellules éosinophiles, tel que nous l'avons décrit) montre une activité certaine de cette glande, tout au moins pendant les premières semaines après l'opération, mais cette hyperactivité ne nous semble pas être très durable, et nous avons constaté des signes d'épuisement cellulaire chez les chiens qui ont survécu plus de quatre semaines.

IV. — L'hyperplasie de l'anté-hypophyse ne se produit seulement pas après la pancréatectomie, mais l'ablation de toutes les glandes endocrines provoque aussi une activité de l'antépituitaire que nous expliquons par le mécanisme suivant : chaque fois qu'il y a absence d'une hormone quelconque, l'hypophyse entre en fonctionnement comme pour stimuler la glande absente.

V. — Quoique l'on attribue à l'hypophyse différentes hormones stimulant chaque glande endocrine in-

dividuellement, on n'est pas encore parvenu à isoler une seule hormone avec spécificité de réaction sur une glande quelconque. Au contraire, toutes les différentes substances thyroïdiques, pancréatotropes, parathyroïdiques, adrénalotropes, injectées à un animal, provoquent une hyperplasie de toutes les glandes endocrines. Nous avons également constaté que la suppression de chacune de ces glandes produit dans l'hypophyse une hyperplasie toujours identique.

Nous croyons peut-être que toutes ces différentes substances qui stimulent les diverses glandes endocrines ne sont qu'une hormone endocrinotrope.

VI. — La glande antépituitaire joue un rôle certain dans la pathogénie du diabète. Elle peut produire une glycosurie purement hypophysaire, mais elle aggrave surtout le diabète déjà existant, par une déficience pancréatique. L'intervention sur l'hypophyse, à notre avis, n'est nullement indiquée à cause de sa précieuse valeur pour l'organisme.

VII. — A côté du diabète hypophysaire par hyperactivité, il faut reconnaître un diabète par hypopituitarisme qui s'améliore après l'administration de l'antélobine. Cela est très probablement dû par la carence de la substance stimulante de l'hypophyse qui doit augmenter le fonctionnement du pancréas.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous donnons ici la liste des principaux ouvrages consultés :

- ABELOUSE. — *Traité de Physiologie normale et pathologique.*
- ABEL. — *Bull. of the John's Hopkins Hosp.* T. 35, octobre 1924.
- ACHARD, RIBOT et BINET. — *Comp. rend. Soc. Biol.*, T. LXXXII, 1919, p. 788.
- ANDERSON and COLLIF. — *Prc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 30, 600, feb. 1933.
- ANSELMINO und HOFFMAN. — *Klin. Wchuschr.* 10, 2.380-2.383, 1931. *Ibid*, 10 : 2.383-2.386, 1931. *Klin. Wschr.* 1934, 13, 44. 1933, 12, 1.436.
- ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD. — *Klin. Wschr.* 1933; 12, 1.944; 1934, 13, 45.
- ARON. — *Strasbourg Méd. Arch. Anat. Hist. Embry.* 1933, pp. 237-443-446-1.071. *Compt. rend. Soc. Biol.*, t. CV, p. 971. *Bull. Biol. Franç. et Belg.* 193. *Compt. rend. As. des Anat.* 24^e réunion Bordeaux 1929. *Compt. rend. Soc. Biol.* 102 : 682-684 (nov. 29) 1929. *Compt. rend. Soc. Biol.* 1933, 272.
- BIASOTTI. — *Compt. rend. de la S. Biol.*, t. CXV, 1934.
- BENEDETTO. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 1933.
- BINET. — *Pres. Méd.*, 12 déc. 1934.
- BRETON. — *Pres. Méd.*
- BAUDOT. — *Thèse de Nancy* 1922.
- CHABANIER, PUECH, LOBE ONELL et LELU. — *Press. Méd.* 17 juin 1936.
- COLLIN. — *Nancy*, T. 1-2. L'hypophyse.

- COLLIP, SELYE and THOMSON. — *Nat.* 131 : 56, 1933. *Proc. Soc. Expr. Biol. and Med.* 1933, 30 : 544.
- COLLIP. — *Mount Sinai Hops.*, 1934, I : 28. *Am. Med. As.*, t. 104, n° 10, 1935.
- *Journ. Méd. Franç.*, oct. 1936.
- COLLIP and WILLIAMSON. — *Can. Med. Assoc.* 1936, 34 : 458.
- CONDARD. — *Arch. Intern. Physiol.* 1933, t. 36.
- CORNER. — *Americ. Journ. Physiol.* 95, 43-55 (oct. 1930).
- CLAUDE et BAUDOIN. — *Compt. Rend. S. Biol. Paris* 1912, p. 855-856.
- CUSHING and HARVEY. — Philadelphia J. B. Lippincott Compagny 1912. *Vull. John's Hopkins Hosp.* 50, 137-195. March 1932. *J. A. M. A.* 76, 1,721 (June) 1921.
- DEBOVE. — *Rev. Gén. de clin. et de Thérap.* Paris 1908, XXII, p. 803.
- DANDY and REICHERT. — *Bull. John's Hopkins Hosp.* 37 : 1 (July 1925).
- EVANS, MEYER, SIMPSON and REICHERT. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 29-857-858. April 1932.
- EVANS, MEYER, SIMPSON and other. — University of Californ. II.
- EVANS and LONG. — *Anat. Rec.* 21 : 62-63, 1921.
- EVANS and SIMPSON. — *Amer. J. Physiol.* 98 : 511-546 (oct. 1931).
- EVANS, MEYER, KARL, SIMPSON and others. — University of Californ. II, 1933.
- EFFKEMANN S. — *Klin. Med.* 1936, t. 125, p. 585.
- FERRANNINI. — *Minerva Med.* 1932.
- FIESSINGER. — Leçons à la Faculté.
- FLORENTIN. — *Comp. Rend. S. Biol.*, 1934.
- GAYET. — *Rev. Prat. de Biol. Appliq.* 1936, n°s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1927, t. XCVII.
- GIBSON and FOWLER. — *Arch. of Intern. Med.* 57, III, 348.
- HEDON. — *Comp. rend. S. Biol., Montpellier Méd., Bruxelles Méd.*, 1936.

- HOUSSAY et BIASOTTI. — *Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XXXVIII, 1930, p. 250. *Comp. rend. S. Argent. de Biol.*, t. CIV, 1930, p. 407, 1.030, 1.105, et t. CV, p. 121, 124, 126; t. CVI, 1931, p. 502, et t. CVII, p. 733, 1.193, 1.195; t. CIX 1932, p. 323; t. CXI p. 472, 479, et t. CXII, p. 494, 497; t. CXIII 1933, p. 465, 469, et t. CXIV, p. 82, 793, 795; t. XCV, 1934, p. 325, 327, et t. CXVI p. 449, 455, 898. *Pres. Méd.* 18 fév. 1931, n° 14.
- HOUSSAY, BIASOTTI et MAZZOCCO. — *Comp. Rend. S. Biol.* 1935.
- HOUSSAY et RIETTI. — *Comp. rend. Soc. Biol.* 1935.
- HOUSSAY, BIASOTTI et MAGDALENA. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 1935.
- HOUSSAY, BIASOTTI, DI BENEDETTO et RIETTI. — *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI 1932, p. 479; t. CXII 1932, p. 494, 497, 499; t. CXV 1933, p. 323, 325, 327; t. CXVI, 1934, p. 455, 898.
- JOHN, O'MULVENNY, POTTS, LAUGHTON. — *Départ. de Physiol. et Biochim. University de Western. Ontario, Canada.*
- JOHN. — *Am. Med. Ass.*, déc. 1931.
- KIPINOV et GUILLAUMIE. — *Comp. rend. de la Soc. Biol.*, t. CXV 1934, p. 1.564.
- KIPINOV. — *Compt. rend. Soc. Biol.*, t. CXVI, 1934, p. 145. *Id. Idib.* p. 883; *Id. Idib.* p. 940. *Press. Méd.* 1936, n° 81, 7 oct. 1936. *Compt. Rendu Soc. Biol.* 1933, p. 940, 145, 833.
- KRAUSS. — *Virchow's Arch. Path. Anat.* Bertl et Leipz 1920, p. 68.
- KYLIN. — *Zeits Fur Klin.*, t. 27, n° 1, janvier 1935. *Pres. Méd.*, oct. 1935. *Nord. Med. Tidskr*, 530, 535, Apr. 1935.
- KROGH et OKKELS. — *Comp. Rend. Soc. Biol.* 1933.
- LABARRE et ZUNZ. — *Comp. rend. Soc. Biol.* 1933.
- LABBÉ. — *Bull. et Mémoir. de la Soc. Méd.*
- LANGERON. — *Précis de Microscopie.*
- LLOYDS. — *Bull. John's Hopkins Hosp.*, t. 45, n° 1, 1929.

- LUCIEN et PARISOT. — *Rev. Neur.* Paris 1909, XVII, p. 970.
- LUCIEN, PARISOT et RICHARD. — *Tranté d'endocrinologie.*
Dom éditeur, 1934.
- LUCIEN. — *Rev. Franç. Endocr.* 1929. *Comp. rend. Soc. Biol.* 1911.
- LYALL, IMAS. — *The Lancet*, 9 févr. 1935.
- LONG et LUKENS. — *Amer. Journ. Physiol.* 1936, 116 : 98.
- MAINZER. — *Schweizerisch Medizinische Wochenschrif.,*
t. 65, fév. 1935.
- MORICARD. — *Thèse de Paris* 1934.
- MANDRU. — *Rev. Stunt. Med.* 21 : 1.294-1.308. Nov. 1932.
- MARANON. — *Ann. de Méd. Intern.* 1 : 45, 67, janv. 1932.
- MAY E. et ROBERT P. — *Ann. de Méd.* 1935.
- MAY E. et LAYANI F. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris* 1929,
p. 302.
- MERLE. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 janv. 1935.
- NELSON et OVERHOLSER. — *Prat. Soc. Exp. Biol.*, oct. 1934.
- ORIAS. — *Biol. Bull.*, t. LXIII, 1932, p. 477.
- RASMUSSEN. — *Méd. Sch. Univers. of Mennesota*, Minneap-
olis.
- REICHERT, PENCHARZ, SIMPSON, MEYER, KARL, and EVANS.
— *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 28 : 843-844
(May) 1931.
- RIDDLE, BATES, and DYKSHORN. — *Proc. Soc. Exper. Biol.
and. Med.* 21 : 1.211 (June) 1932.
- RIDDLE and BATES. — *J. Pharmacol. and Exper. Therap.,*
1935, 55 : 365.
- HLKE. — *Erg der mon. med.* 1934, t. 46, p. 94.
- RATHERY. — *Journ. Prat.*, 31 déc. 1932.
- ROUSSY et MOSINGER. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 1933,
t. 112, p. 775-1.048. *Press. Méd.* 1936, 30 sept.
Compt. rendu Soc. Biol. 1934.
- REICHERT, PENCHARZ, SIMPSON and EVANS, ANDERSON. —
Canada M. A. J. 28, 23 (Jan.) 1933.
- PARHON. — *Rev. Franç. Endocr.*, 1927 (Avr.).
- PUTNAM, BENEDICT and TELL. — *Arch. Surg.* 18-1.708
(Apr.) 1929.
- SAINTON et ROLL. — *Gaz. des Hôp. de Paris* 1913, LXXXVI
p. 1.553.

- SCHULMANN. — *Méd. Paris* 1920, 21, 11, p. 799.
- SCHULMANN et DESOUTTER. — *Rev. de Méd.* Paris 1920, XXXVI, p. 442.
- SOYER. — *Comp. rend. Assoc. des Anatm.* Nancy 1909. *Arch. d'Anat. Micros.* 1912-1913.
- SMITH. — *Amer. J. Anat.* 45 : 205 (March) 1930.
- STOOMAN. — *Schwei. Mediz. Wochen* n° 28, 11 juil. 1931, p. 661.
- THAON. — *Thèse de Paris* 1907.
- TRAUTMANN. — *Arch. f. Mik. Anat.* L. XXIV 311, 1909.
- WATRIN et FLORENTIN. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 1935.
- WEISS. — *Thèse de Nancy*.
- WILDER. — *Amer. J. Assoc.*, t. 89, Jul. 1927.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS.	11
PROPOS.	13
<i>Chapitre I. — LE ROLE DE L'HYPOPHYSE ANTÉRIEURE</i>	
DANS LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE.	15
L'hyposectomie et tolérance aux hydrates de carbone.	16
L'effet des injections des extraits hypophysaires.	18
Le mécanisme de l'influence hyperglycémiante de l'hypophyse antérieure	19
D'autres hormones hypophysaires.	21
Hormone glycogénolytique de l'hypophyse.	25
<i>Chapitre II. — ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'HYPOPHYSE.</i>	
Organogenèse de la glande pituitaire	29
Les cellules chromophobes.	32
Cellules chromophiles	33
Les noyaux libres de Rogowitsch.	34
Colloïde hypophysaire.	35
Régénérescence de cellules hypophysaires.	35
Parenté des cellules hypophysaires	36
Le cycle sécrétoire de la cellule hypophysaire.	38
Les travaux personnels	39
L'hypophyse de chien normal.	41
Examen histologique de l'hypophyse des chiens diabétiques.	43
L'influence de l'ablation des autres glandes en- docrines sur la structure histologique de l'hy- pophyse.	53

L'état de l'hypophyse après castration.....	55
L'hypophyse des animaux surréna-lo-privés....	56
La sécrétion hypophysaire	57
<i>Chapitre III. — CLINIQUE.</i>	
Le parallélisme de l'hyperactivité de l'hypophyse avec le taux du sucre sanguin.....	63
Hypopituitarisme et le diabète	67
Examen histologique de l'hypophyse chez les diabétiques.	75
CONCLUSIONS.	77
BIBLIOGRAPHIE.	81

